

Kátia Sheylla Malta Purim

**CROMOBLASTOMICOSE:
ASPECTOS HISTOLÓGICOS E MICOLÓGICOS
DURANTE O TRATAMENTO COM ITRACONAZOL**

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Medicina Interna, em
nível de Mestrado, da Universidade Federal
do Paraná.

Curitiba - 1991

**CROMOBLASTOMICOSE:
ASPECTOS HISTOLÓGICOS E MICOLÓGICOS
DURANTE O TRATAMENTO COM ITRACONAZOL**

por

Kátia Sheylla Malta Purim

Orientador:

Dr. Wilhelm Baumeier

Co-orientadores:

Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho

Dr. José Fillus Neto

Curitiba - 1991.

Aos pacientes,
motivo e finalidade deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Expressamos nosso agradecimento a colaboração dos amigos que participaram com suas críticas e sugestões.

Somos reconhecidos a Professora Márcia Olandoski pela avaliação estatística, ao Professor Darci Silva pela revisão ortográfica, e as funcionárias da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde - UFPR, pelo auxílio na obtenção dos artigos consultados.

Manifestamos gratidão aos professores: Wilhelm Baumeier, Sérgio Zuñeda Serafini, Águeda Maria Wendhausen Barreto e Luís Carlos Pereira, pelos ensinamentos fundamentais em Dermatologia; e as médicas residentes em Dermatologia do Hospital de Clínicas - UFPR, pela cooperação.

Nosso agradecimento ao Professor Luís Fernando Bleggi Torres pelo incentivo ao estudo de micromorfometria, e ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas - UFPR, professores, residentes e funcionários.

Ao Professor José Fillus Neto pelo treinamento em dermatopatologia e microfotografia. Seu profundo respeito pelo aluno têm possibilitado o desenvolvimento de novos valores humanos e profissionais. O agradecimento é extensivo a equipe do LABORCENTRO - Laboratório Central de Patologia, pela disponibilidade e incentivo, que sempre contamos para o aprimoramento técnico.

Ao Professor Flávio de Queiroz Telles Filho pela orientação efetiva deste e de outros trabalhos. Seu alto padrão de medicina e ciência têm sido um estímulo ao aprendizado. Cabe-lhe o mérito da qualificação do Laboratório de Micologia do Hospital de Clínicas-UFPR, onde criou e mantém um clima de competência e responsabilidade, compartilhado pela sua equipe de apoio técnico e por suas assistentes: Rosângela Pinheiro Lameira e Gisele Pesqueiro Fernandes Bordignon.

Ao Carlos Purim, o reconhecimento pela compreensão e apoio, pela assessoria em informática. Sua participação em minha vida têm um significado especial e um valor incalculável.

Muito grata por tudo.

ÍNDICE

Orientação	i
Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Índice	iv
Lista de tabelas	vi
Lista de figuras	vii
Resumo	viii
TEXTO	
INTRODUÇÃO	9
Cromoblastomicose	9
Objetivos	10
Sinonímia	10
Revisão da literatura	11
Etiologia	14
Epidemiologia	14
Imunologia	15
Patogenia	15
Clínica	16
Diagnóstico	17
Tratamento	17
PACIENTES E MÉTODOS	19
Casuística	19
Coleta de material	20
Exames micológicos	21
Exame micológico direto	21
Cultura	21
Exames histológicos	21
Colorações	22
Contagem de fungos	23
Análise estatística	24
Proteção dos direitos humanos	25
Documentação fotográfica	25
RESULTADOS	27
Casuística	27
Coleta de material	30

Exames micológicos.....	32
Exames histológicos.....	35
Colorações	39
Contagem de fungos	40
DISCUSSÃO	43
CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	61

LISTA DE TABELAS

Tab. 1	- Distribuição dos 20 casos de CROMOBLASTOMICOSE de acordo com a manifestação clínica, raça, sexo, idade e profissão.....	27
Tab. 2	- Distribuição dos 20 casos de CROMOBLASTOMICOSE quanto ao tempo de evolução referido pelo paciente, e localização das lesões.....	28
Tab. 3	- Distribuição dos casos quanto a manifestação clínica e avaliação final	30
Tab. 4	- Distribuição do local de 135 biópsias em relação às manifestações clínicas.....	30
Tab. 5	- Comparação entre a avaliação clínica (lesões) e a positividade dos exames micológicos (direto e cultura)	31
Tab. 6	- Comparação entre a avaliação clínica (lesões) e a positividade dos exames micológicos (direto e cultura)	32
Tab. 7	- Agente etiológico identificado	33
Tab. 8	- Comparação entre a positividade do exame micológico direto e histológico	34
Tab. 9	- Comparação entre a positividade da cultura e do exame histológico.....	35
Tab. 10	- Comparação entre a positividade da cultura e exame micológico direto.....	35
Tab. 11	- Avaliação ao longo do tempo das alterações morfológicas da epiderme	36
Tab. 12	- Avaliação ao longo do tempo da densidade do infiltrado inflamatório dérmico.	37
Tab. 13	- Avaliação ao longo do tempo da intensidade da fibrose.	39
Tab. 14	- Comparação entre as colorações hematoxilina-eosina e Fontana-Masson na contagem de fungos.....	40
Tab. 15	- Associação da manifestação clínica com o número de fungos na epiderme antes do tratamento	42
Tab. 16	- Associação da manifestação clínica com o número de fungos na derme antes do tratamento	42

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1	- Metodologia de contagem de fungos	26
Fig. 2	- Formas de apresentação do fungo em parasitismo.	26
Fig. 3	- Aspecto clínico antes do tratamento: lesão tumoral com superfície papilomatosa, recoberta por ponteados negros (seta).....	29
Fig. 4	- Aspecto clínico durante o tratamento: caso "melhora" apresentando persistência de lesões.	29
Fig. 5	- Exame micológico direto positivo: elementos parasitários esféricos acastanhados, com e sem septação, observados em fragmento de tecido com KOH 1000 x.	31
Fig. 6	- Morfologia de colônia de <i>Fonsecaea pedrosoi</i> em meio de Sabouraud-dextrose-água após 21 dias de incubação	32
Fig. 7	- Microcultivo de <i>Fonsecaea pedrosoi</i> 1000x.	33
Fig. 8	- Exame histológico positivo: elementos parasitários esféricos septados em meio ao infiltrado inflamatório granulomatoso HE 40x.	34
Fig. 9	- Aspecto histológico antes do tratamento: hiperqueratose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa e infiltrado inflamatório dérmico HE 40x.	36
Fig. 10	- Aspecto histológico durante o tratamento: hiperplasia simples, diminuição do infiltrado inflamatório e aumento da fibrose HE 40x.	37
Fig. 11	- Elementos parasitários septados em meio ao infiltrado inflamatório supurativo e granulomatoso HE 1000x.....	38
Fig. 12	- Elementos parasitários com sinais de degeneração em meio ao infiltrado inflamatório HE 40x.	38
Fig. 13	- Elementos parasitários septados na derme, visualizados pela coloração Fontana-Masson 40x.....	41
Fig. 14	- Elementos parasitários na derme, delimitados por área reticulada para a contagem HE 40x.	41

RESUMO

As modificações histológicas e micológicas da Cromoblastomicose foram estudadas em 20 pacientes através de 135 biopsias de pele seriadas, realizadas durante o tratamento com Itraconazol. Os fragmentos de tecido contendo epiderme, derme e hipoderme foram submetidos a exames micológicos (direto e cultura) e histológicos. Nos cortes histológicos foram estudadas as alterações tissulares, a localização e quantificação dos parasitas, comparando-se as colorações hematoxilina-eosina e Fontana-Masson na detecção dos fungos, e feita a correlação entre a positividade dos exames ao longo do tratamento.

Antes do tratamento a observação dos parasitas ao exame micológico direto ocorreu em 80% dos casos; o isolamento em cultura em 85%, e a detecção do parasita em exame histológico foi possível em 100% dos casos. Durante o acompanhamento, o agente isolado em cultivo foi a *Fonsecaea pedrosoi*, existindo estatisticamente concordância entre os resultados dos exames micológicos (direto e cultura) e histológicos ao nível de 5%.

A coloração Fontana-Masson mostrou-se superior na visualização de fungos, principalmente a nível de epiderme. A ausência de parasitas em hipoderme foi consistente com o fato de que sob o ponto de vista histológico a micose é cutânea.

Durante o tratamento observou-se atrofia da epiderme, desaparecimento do infiltrado supurativo e granulomatoso, alterações morfológicas e quantitativas de parasitas, e aumento da fibrose. Esses achados histológicos, associados a ausência de parasitas ao exame direto e cultura, e cicatrização clínica das lesões, em duas avaliações consecutivas, são úteis como parâmetros de avaliação e interrupção da terapêutica. Entretanto, a cura definitiva em Cromoblastomicose só pode ser definida após longo tempo de seguimento.

1

INTRODUÇÃO

CROMOBLASTOMICOSE

A Cromoblastomicose é uma dermatose crônica, supurativa e granulomatosa, resultante da implantação traumática de fungos pigmentados, pertencentes a família Dematiaceæ, e que acomete principalmente membros inferiores da população agrícola ³.

Clinicamente manifesta-se por lesões papulosas, nodulares, tumorais, verruciformes ou ulceradas, entremeadas por pele sã ou cicatricial. Laboratorialmente caracteriza-se pela presença de elementos parasitários esféricos de parede espessa contendo melanina, isolados ou agrupados, sem septos, uniseptados ou com septação em dois planos, sendo este o elemento muriforme - característico da doença, como também hifas demáceas, que são visualizadas ao exame histológico ou micológico direto. Em cultivo originam colônias de aspecto velutino, escuras, identificadas por micromorfologia.

Quando não diagnosticada precocemente, seu tratamento é difícil e os resultados freqüentemente decepcionantes. O variado arsenal terapêutico empregado demonstra a magnitude do problema. A partir de 1985^{22,39,40,41,44,50,81,93,122}, foram descritos resultados promissores com o emprego do Itraconazol. Mas, pouco se conhece sobre as alterações histológicas e da variação de positividade dos exames micológicos, decorrentes da terapêutica antifúngica. Estes elementos podem ser valiosos para o estabelecimento de critérios de duração e eficácia do tratamento.

OBJETIVOS

Visando contribuir com a elaboração de critérios laboratoriais de avaliação terapêutica na Cromoblastomicose, os objetivos deste trabalho são:

- o estudo das modificações tissulares a nível da pele durante o tratamento;
- a localização e quantificação dos parasitas em cortes histológicos, ao longo do tratamento;
- correlação da positividade entre os exames histológico, micológico direto e cultura, realizados em biópsias seriadas no decorrer do tratamento.

SINONÍMIA

Esta micose foi observada pela primeira vez em 1911 pelo brasileiro PEDROSO^{4,13,14,20,78,105,108}, e já recebeu as seguintes sinonímias:

- Dermatite Verrucosa
- Cromomicose
- Cromomicose cutânea
- Cromoblastomicose cutânea
- Dermatite Verrucosa Cromomicótica
- Dermatite Verrucosa Blastomicótica
- Doença de Fonseca
- Doença de Carrion
- Doença de Pedroso
- Doença de Pedroso-Carrion
- Doença de Medlar
- Doença de Gomes
- Micose de Lane-Pedroso
- Moléstia de Guiteras
- Blastomicose Negra

- Espúndia
- Pé Musgoso
- Sunda
- Susna
- Cromohifomicose
- Feoesporotricose
- Cladosporiose
- Figueira
- Formigueiro

Utilizamos a terminologia Cromoblastomicose, segundo a proposta de MCGINNIS⁶⁵, por julgá-la a mais representativa.

REVISÃO DA LITERATURA

Destacamos os seguintes eventos:

- 1911 - Alexandrino PEDROSO observa em São Paulo o 1º caso de Cromoblastomicose, em paciente procedente de Goiás.
- 1914 - Jesuíno MACIEL faz a 1ª comunicação oficial à uma sociedade médica.
- 1914 - RUDOLPH isola fungo pigmentado de uma lesão, em Minas Gerais, e faz a 1ª publicação de caso.
- 1915 - MEDLAR e LANE publicam 1º caso norte-americano, do qual, THAXTER isola e identifica a *Phialophora verrucosa*. Denominam o parasita encontrado no tecido de célula esclerótica.
- 1920 - PEDROSO finalmente publica seu caso, acrescido de mais três autóctones de São Paulo, em colaboração com GOMES, denominando de "Dermatite Verrucosa", e faz uma minuciosa descrição histológica do 1º caso.
- 1922 - BRUMPT realiza um estudo micológico do cogumelo do paciente de PEDROSO, em seu "Precis de Parasitologie", classificando-o como *Hor-modendrum pedrosoi*.

- 1922 - TERRA, TORRES, FONSECA e LEÃO estudam o 1º caso no Rio de Janeiro, denominam a doença de "Cromoblastomicose".
- 1929 - O 1º caso europeu, feminino e de habitante de zona urbana é observado por TSCHERNJAWSKI, que descreve em detalhes a histologia da doença.
- 1930 - Registro do 1º caso baiano por SILVA e ARAÚJO.
- 1931 - Jorge LOBO publica o 1º caso pernambucano, comprovado histologicamente.
- 1932 - Rocha LIMA estuda a clínica e histologia da "Dermatite Verrucosa Cromomictica".
- 1932 - BALIÑA, BOSQ, NEGRONI e QUIROGA descrevem na Argentina o 1º caso com comprovação histológica.
- 1933 - WILSON, HULSEY e WEIDMANN descrevem histologicamente o 2º caso norte americano.
- 1935 - MOORE e ALMEIDA estudando os agentes etiológicos, propõem o nome "Cromomictica" para a doença.
- 1936 - NEGRONI cria o gênero *Fonsecaea pedrosoi*.
- 1936 - GOUGEROT na "Nouvelle Pratique Dermatologique" estuda a micose, comentando a histologia das lesões.
- 1938 - GOMES comprova a implantação traumática da doença, isolando e cultivando fungo da lesão e do vegetal que causou o trauma.
- 1938 - Oscar PEREIRA faz a primeira verificação de caso no Rio Grande do Sul.
- 1938 - Em São Paulo, LACAZ revisa o assunto, classificando os agentes etiológicos
- 1939 - TIBIRIÇÁ apresenta estudo histológico em 18 casos.
- 1941 - Gonzalez OCHOA cultiva a *Fonsecaea pedrosoi*.
- 1942 - Publicação de observação da doença na Paraíba, por ALMEIDA, e no Rio Grande do Norte, por MEDEIROS.
- 1944 - No Rio de Janeiro, AZULAY apresenta trabalho sobre clínica e laboratório da micose, estudando a histologia de 10 casos.
- 1944 - Moro observa o 1º caso no Paraná.

- 1945 - Relato dos primeiros casos no Pará, por ABEN-ATHAR.
- 1946 - Em Minas Gerais, ALEIXO estuda 12 casos e ressalta o valor dos exames micológicos e histológicos no estudo da micose, pondo em destaque o histológico.
- 1949 - PEREIRA FILHO relata os primeiros casos catarinenses.
- 1959 - Em Porto Alegre, BOPP avalia histologicamente a evolução de 30 casos tratados pelo Calciferol.
- 1960 - Margarida SILVA demonstra a presença de elementos parasitários característicos, in vivo e in vitro.
- 1969 - OLIVEIRA verifica a positividade de provas intradérmicas utilizando suspensão de cromomicinas em pacientes.
- 1976 - LONDERO apresenta estudo clínico e micológico de 35 casos observados no Rio Grande do Sul.
- 1978 - Tratamento de 23 casos com 5 fluorocitosina, por LOPES e colaboradores, em Minas Gerais.
- 1979 - É demonstrada a participação da resposta imune celular contra agentes da Cromoblastomicose, no homem por IWATSU, e em animais de experimentação por KURITA.
- 1981 - COULANGES e LOCHERON estudam em Madagascar 891 casos durante um período de 23 anos.
- 1982 - Estudo das modificações tissulares a nível da pele em 13 casos, por URIBE.
- 1985 - Proposta de nomenclatura micológica por MCGINNIS para padronizar as terminologias dadas as micoses.
- 1987 - Análise de 31 casos confirmados histologicamente na Jamaica, por BANSAL.
- 1988 - Estudo histológico de 26 casos na Colômbia, por URIBE.
- 1988 - TSUNETO estuda no Paraná a associação entre os antígenos HLA e a doença em 32 casos.

- 1989 - Estudo retrospectivo de 69 casos de Cromoblastomicose no Paraná, por QUEIROZ-TELLES e colaboradores.
- 1990 - Estudo terapêutico com Itraconazol em 30 casos, por RESTREPO.

ETIOLOGIA

A Cromoblastomicose é causada por cinco espécies de fungos demáceos:

- *Phialophora verrucosa* (THAXTER, 1915)
- *Fonsecaea pedrosoi* (BRUMPT, 1922 e NEGRONI, 1936)
- *Fonsecaea compacta* (CARRION, 1940)
- *Cladosporium carrioni* (TREJOS, 1954)
- *Rinoscladiella aquaspersa* (BORELLI, 1972)

O principal agente etiológico é a *Fonsecaea pedrosoi*^{3,13,36,48,80,96}. Recentemente, NAKA⁷¹ relatou caso de Cromoblastomicose por *Exophiala jeanselmei*, sendo contestado por PADHYE⁷⁴. Outros casos por *Exophiala jeanselmei* foram observados por LONDERO e QUEIROZ-TELLES^{dados não publicados}

EPIDEMIOLOGIA

Os agentes da Cromoblastomicose são cosmopolitas, vivendo saprofiticamente no solo, em vegetais decompostos^{13,31,37,43,68,96,126}, tendo sido isolado em saunas e na grama. A maior incidência de casos ocorre em países tropicais, preferentemente em climas quentes e úmidos^{3,68}, existindo relatos no Japão, Rússia, Austrália, Índia, Europa, Indonésia, América do Norte e América Latina. Os países com mais alta prevalência são o Brasil, Costa Rica, República Dominicana, Guiana Francesa, e Madagascar^{3,13,25,96}.

A doença manifesta-se em todas as idades^{3,13,36,51,68,96}, predominando em membros inferiores de lavradores do sexo masculino^{29,48,54,61,62,79,88,125}, na faixa etária de 30

a 50 anos, podendo ocorrer em outras áreas expostas^{49,53,57,91,96,124} como membros superiores, tórax, abdome, e excepcionalmente em face. Segundo AL DOORY³ não há preferência racial.

IMUNOLOGIA

A instalação da micose ocorre sob certas circunstâncias e ação de múltiplos fatores^{67,92}, e parece depender da ineficiência de mecanismos de defesa natural do hospedeiro, possivelmente associada a uma susceptibilidade genética em indivíduos portadores do antígeno HLA-A29^{92,117}.

BACQUERO, citado por BAYLES¹³, observou alta percentagem de reatores positivos em população normal de áreas endêmicas utilizando antígenos extraídos de fungos causadores da doença. Provas intradérmicas positivas com cromomicina¹³, sugerem Cromoblastomicose-infecção.

PATOGENIA

Formas infectantes dos agentes são inoculados diretamente na pele por traumas^{48,96,116} ou microtraumatismos repetidos, que muitas vezes passam despercebidos. A resistência do hospedeiro e a virulência do organismo infectante são determinantes na patogênese da doença^{67,92,128} que ocorre em indivíduos aparentemente saudáveis, embora sejam documentados casos em imunodeprimidos^{13,96,114,127} por doença debilitante ou por terapia.

A virulência dos parasitas têm sido atribuída a fatores como sua morfologia¹⁰⁷ e composição bioquímica da parede celular^{100,102,103,111}.

CLÍNICA

A Cromoblastomicose apresenta como lesão primordial uma pápula eritematosa, que se desenvolve no local do trauma, usualmente em áreas expostas. Essa pápula evolui lentamente, ao longo dos anos, para placas, nódulos, ou tumores, com superfície papilomatosa e escamosa, que pode ulcerar, infectando-se secundariamente, e exalando odor desagradável. Apesar de existirem várias classificações^{4,14,20,115}, utilizamos a classificação de BOPP¹⁴, modificada, a saber:

- tumoral: característica da micose, usualmente em membros inferiores. Inicialmente são pequenos nódulos, macios ou fibrosos, eritemato-violáceos. Após meses ou anos, outras lesões aparecem em áreas adjacentes ou ascendem irregularmente ao longo dos membros, cobrindo largas áreas, tornando-se mais salientes, pedunculadas e, às vezes, quando comprimidos drenam material purulento. Algumas lesões podem ulcerar e formar massas tumorais lobuladas, de superfície vegetante, recoberta por ponteados negros e crostas acinzentadas. Geralmente os pacientes com quadro predominantemente tumoral têm doença severa, com longos anos de evolução, acometendo extensas áreas anatômicas, e cursando com linfedema e fibrose.
- placa: são vistas geralmente em membros superiores, tórax, face. As lesões resultam da progressão excêntrica de pequenas áreas infiltradas. Após meses ou anos, tornam-se ovaladas e elevadas, lisas ou vegetantes, medindo 5 a 10 cm em diâmetro ou maiores, formadas por lesões papilomatosas, de coloração rósea ou recoberta por crostas acinzentadas, que sangram facilmente ao manuseio e, às vezes, quando comprimidas drenam material purulento. Essas lesões estão sujeitas a variações morfológicas, evolutivas ou topográficas.

Vários tipos de lesões podem coexistir no mesmo paciente, principalmente as lesões vegetantes, assumindo aspecto típico em couve-flor com ponteados negros^{91,96,133,135} em sua superfície. Sintomatologia discreta de dor e prurido podem estar presentes, e, complicações como erisipela, linfedema, impotência funcional são comuns, havendo registros de transformação carcinomatosa epidermóide^{27,35}. A disseminação da micose ocorre por auto-inoculação, contigüidade, menos

frequentemente por via linfática^{13,55,96} e raramente hematogênica⁸. Em geral, o prognóstico da Cromoblastomicose é bom quanto à vida, mas ruim quanto a função.

DIAGNÓSTICO

A anamnese e exame clínico sugerem a doença, mas os exames histológicos e micológicos são essenciais para estabelecer o diagnóstico definitivo^{4,96}. O achado do elemento muriforme confirma o diagnóstico⁶³, sendo imprescindíveis cultura e microcultivo para identificação do agente. Provas imuno-alérgicas não são utilizadas como método de rotina. Diagnóstico diferencial^{10,27,49,77,95} deve ser feito com as seguintes patologias: Feohifomicose, Esporotricose, Tuberculose Verrucosa, Leishmaniose, Paracoccidioidomicose, Hanseníase, Carcinoma Espinocelular, Lues, Psoríase, Sarcoidose e Lupus Eritematoso Discóide.

TRATAMENTO

O tratamento se divide em métodos físicos, químicos ou combinações. Nos estágios iniciais, com lesões pequenas e localizadas, os métodos físicos são eficazes, sendo a cirurgia preferida pela maioria dos autores. TAGAMI¹¹³ e KINBARA⁴⁵ relataram sucesso com uso de termoterapia. Criocirurgia^{21,60,82} e, mais recentemente, fotocoagulação com laser⁴⁷ têm sido empregada com bons resultados. Curetagem e eletrodissecção são contra-indicados devido ao risco de disseminação.

As lesões múltiplas e disseminadas são tratadas com quimioterápicos. Calciferol¹⁴ por sua ação esclerógena, estimulava a fibrose, sem esterilização das lesões, sendo abandonado. Tiabendazol^{12,75} não se mostrou satisfatório, sendo documentados os efeitos adversos e as recidivas por SOLANO¹¹⁰ e BAYLES¹³. A 5-fluorocitosina isolada^{6,13,15,58,70,104,119,123} ou associada com Tiabendazol¹¹⁰, mostrou bons resultados apesar dos riscos de resistência e recidiva⁵⁹; melhores respostas foram obtidas quando combinada com Anfotericina B^{27,90,109}. Já a Anfotericina B intralesional^{24,130} ou intravenosa isolada¹³ apresenta resultados inconstantes, necessitando vigilância pelas reações tóxicas colaterais. Com Cetoconazol^{7,27} as respostas foram pobres.

O Itraconazol^{16,17,22,18,30,39,40,41,44,76,122,129}, um derivado azólico de 3ª geração, desenvolvido na década de 1980, que atua na membrana da célula fúngica inibindo a síntese do ergosterol, têm se revelado eficaz no tratamento da Cromblastomicose por *Cladosporium carrioni*⁴¹, *Fonsecaea pedrosoi* e *Fonsecaea compacta*^{76,87,93,118} numa dose variável de 200-400mg diariamente, em esquema de longa duração, podendo ainda ser associado a 5 fluorocitosina^{16,114}. Entretanto, novos estudos são necessários para assegurar a efetividade, monitorização e duração dessa quimioterapia.

Mais recentemente, durante o Congresso Internacional da Sociedade de Micologia, realizado em julho de 1991, no Canadá, RESTREPO apresentou bons resultados no tratamento de oito casos de Cromblastomicose com outro derivado azólico, ainda em fase de pesquisa clínica, o Saperconazol.

PACIENTES E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Foram estudados pacientes originários dos ambulatórios de Dermatologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital de Clínicas da UFPR, com diagnóstico confirmado de Cromoblastomicose, sob tratamento com itraconazol, via oral, em dose variável de 200-400mg/dia. Esses pacientes procediam de um protocolo de pesquisa clínica para avaliação da efetividade do itraconazol, e tiveram a manifestação clínica classificada segundo BOPP¹⁴ modificada em: tumoral e placa. Incluiu-se nesse estudo todos aqueles pacientes que tinham se submetido no mínimo a quatro biopsias de pele durante o período de março de 1988 a dezembro de 1990, num total de 20 casos, com as finalidades de diagnóstico (uma biopsia) e acompanhamento das modificações observadas a nível da pele durante o tratamento (pelo menos três biopsias). O controle do tratamento foi baseado em critérios de cura previamente estabelecidos por BAYLES¹³, e modificados, a saber:

- 1 - critério clínico: cicatrização completa de todas as lesões.
- 2 - critério micológico: ausência de parasitas ao exame direto e cultura.
- 3 - critério histológico: ausência de parasitas, ausência de microabscessos, atrofia da epiderme, substituição do infiltrado granulomatoso ativo na derme por infiltrado inflamatório crônico e fibrose densa.

Esses achados deveriam ser observados em dois exames consecutivos e seriam utilizados como parâmetro de interrupção do tratamento. Em dezembro de 1990, os pacientes foram avaliados de acordo com os critérios acima, e interpretados da seguinte forma:

- Cura clínica e biológica (CCB): quando todos os critérios foram alcançados.
- Cura clínica (CC): quando o critério clínico foi alcançado, ocorrendo persistência de parasitas aos exames micológicos e/ou histológicos.
- Melhora (M): quando houve melhora do quadro clínico, ocorrendo persistência de lesões e de parasitas aos exames micológicos e/ou histológicos.

COLETA DE MATERIAL

O material para estudo foi sempre coletado através de biopsias de pele realizadas no Serviço Cirúrgico Ambulatorial do Hospital de Clínicas- UFPR, pelo mesmo avaliador. O critério para seleção da área a ser biopsiada obedecia os seguintes parâmetros:

- nas lesões ativas (LA): 1. regiões de ponteado negro e 2. bordas eritematosas de lesões.
- no decorrer do tratamento em vigência apenas de lesões cicatrizadas (LC), atróficas: eram escolhidas as áreas descamativas, de aspecto granuloso ao tato, sendo o exame realizado nas bordas dessas cicatrizes. Sempre que possível, evitou-se a coleta de material em lesões com sinais de infecção secundária e escoriação.

Os procedimentos foram realizados com instrumental estéril para pequenas cirurgias³², estando o paciente em decúbito dorsal. O local previamente escolhido para a biopsia era demarcado com violeta de genciana, seguindo as linhas de força da pele, e constava de uma elipse de 1cm de tecido. Procedia-se então a antissepsia com álcool iodado e colocação de campos cirúrgicos estéreis. A infiltração anestésica era feita com 1 a 2 ml de xilocaína a 25% sem adrenalina na derme, seguida da retirada de fragmento de tecido, hemostasia, reparação, sutura e curativo. O material obtido, contendo epiderme, derme e hipoderme, era seccionado transversalmente em duas metades (0,5 cm), sendo uma das metades imersa em frasco estéril com água destilada e encaminhada ao Laboratório de Micologia, e a outra metade (0,5 cm) imersa em formol a 10% e transportada ao Laboratório de Anatomia Patológica.

EXAMES MICOLÓGICOS

EXAME MICOLÓGICO DIRETO

Todos os exames micológicos⁴⁹ foram realizados no Laboratório de Micologia do Hospital de Clínicas. Após registro, o material passava pelas seguintes etapas:

- lavagem com soro fisiológico em placa de Petri estéril;
- recorte em fragmentos menores com tesourinha e pinça estéreis;
- montagem de fragmentos entre lâmina e lamínula com uma gota de hidróxido de potássio a 40%;
- ligeiro aquecimento da lâmina ao bico de Bunsen;
- observação em microscópio Olympus modelo CBA, com objetivas de 10x, 40x e ocular de 10x;
- o resultado era considerado positivo com o achado de elementos muriformes e outros elementos parasitários.

CULTURA

- os fragmentos de tecido restantes eram semeados em tubos e placas de Petri estéreis contendo Agar-Sabouraud, acrescido de Cloranfenicol e Ciclohexamida (Mycosel@);
- incubação dos tubos e placas em temperatura ambiente (25C) por até 40 dias;
- repique das colônias escuras isoladas;
- identificação por micromorfologia, segundo a técnica de microcultivo, proposta por RIDELL⁴⁹.

EXAMES HISTOLÓGICOS

Todos os exames histológicos⁵² foram realizados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas. Após registro, o material passava por:

- descrição macroscópica;

- inclusão em parafina;
- cortes histológicos (4 micra);
- coloração;
- montagem.

COLORAÇÕES

Foi realizada coloração hematoxilina-eosina⁵², com o objetivo de avaliar as modificações tissulares a nível da pele e a distribuição histológica dos parasitas. Os blocos em parafina estavam arquivados, tendo sido feitos novos cortes, com a mesma espessura, e realizada coloração Fontana-Masson⁵², com o objetivo de avaliar a distribuição histológica dos parasitas.

Coloração hematoxilina-eosina:

Uma lâmina apresentando os cortes histológicos, dispostos no seu centro e a igual distância das margens laterais com a epiderme voltada para cima e para frente em relação ao observador, e a hipoderme voltada para baixo e para trás, foi corada rotineiramente pela hematoxilina-eosina, e utilizada para as finalidades de:

1. avaliação das modificações a nível da epiderme:

- atrofia (E1) = diminuição da espessura da epiderme, com perda do padrão papilar;
- hiperplasia simples (E2) = aumento do número de células da epiderme;
- hiperplasia pseudoepiteliomatosa (E3) = aumento do número de células com espessamento da epiderme, raras mitoses sem perda da polaridade, alongamento dos cones epiteliais com brotos de epiderme dentro da derme.

2. avaliação do infiltrado inflamatório a nível da derme:

- infiltrado inflamatório linfohistioplasmocitário focal (D1);
- infiltrado inflamatório linfohistioplasmocitário e monomorfonuclear com granulomas esparsos (D2);
- infiltrado inflamatório linfohistioplasmocitário, polimorfonuclear e monomorfonuclear com vários granulomas e microabscessos (D3).

3. avaliação da fibrose nos tecidos afetados:

- fibrose afetando predominantemente hipoderme (F1);
- fibrose afetando predominantemente hipoderme e derme reticular (F2);
- fibrose afetando hipoderme, derme reticular e papilar (F3).

4. quantificação e localização dos parasitas em:

- epiderme;
- derme;
- hipoderme.

Coloração Fontana-Masson:

Uma lâmina contendo apenas um corte histológico disposto no seu centro e a igual distância das margens laterais com a epiderme voltada para cima e para frente em relação ao observador, e a hipoderme voltada para baixo e para trás, foi corada por impregnação argêntica pelo método de MASSON com o líquido de FONTANA^{52,106}, e utilizada para a finalidade de:

1. quantificação e localização dos parasitas em:

- epiderme;
- derme;
- hipoderme.

CONTAGEM DE FUNGOS

Foi realizada em duas lâminas, uma corada pela hematoxilina eosina e a outra corada pelo Fontana-Masson. A contagem iniciou sempre no canto superior esquerdo das lâminas, movendo-se o *charriot* de cima para baixo no sentido epiderme-hipoderme até o final do corte histológico, em seguida o *charriot* era movido da esquerda para a direita em relação ao observador deslocando um campo em ângulo reto e retomando-se a contagem de baixo para cima no sentido hipoderme-epiderme (figura 1), empregando-se microscópio American Optical modelo Spencer, com objetiva de 40x e ocular de 10x. Nas lâminas com mais de um corte histológico, coradas pela hematoxilina-eosina, utilizou-se o corte mais próximo à etiqueta da lâmina, à esquerda do observador.

Adaptou-se um retículo à ocular 10WF CAT 176 AO, com a finalidade de delimitar áreas de cortes histológicos para a contagem ¹.

Em cada lâmina, foram contadas 100 áreas reticuladas, registrando-se somente os elementos parasitários (figura 2) esféricos íntegros, encontrados nas áreas reticuladas de número ímpar. Para se evitar o registro de um parasita mais de uma vez, adotou-se a seguinte regra: o parasita que se situou nas linhas limítrofes da área reticulada à esquerda e acima, foi contado para este campo; o parasita que se situou à direita e abaixo, não pertenceu a este campo. Para fins de registro, cada elemento parasitário encontrado com ou sem septação, isolado ou agrupado, equivaleu a uma unidade. Foram excluídos da contagem: pigmentos, artefatos, estruturas fragmentadas e hifas^{5,85}.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram empregados os seguintes testes estatísticos:

Teste "Qui-Quadrado" (χ^2), com a finalidade de:

- comparar a atividade clínica das lesões com os resultados dos exames laboratoriais (micológicos e histológico);
- comparar ao longo do tempo a qualidade e intensidade da resposta histológica e a fase do tratamento (começo, meio e fim);
- comparar a positividade entre os exames micológicos (direto e cultura) e histológicos.

Teste "t de Student", com a finalidade de:

- correlacionar as colorações utilizadas (HE e FM) e a distribuição histológica dos parasitas;
- correlacionar a manifestação clínica (tumoral e placa) com o número de fungos antes do tratamento (mês zero).

Risco Relativo:

- associar o critério de cura (melhora, cura clínica e cura clínica e biológica) com as manifestações clínicas antes do tratamento (tumoral e placa).

A regra de decisão para os testes foi construída considerando um nível de significância igual a 0,05⁸⁶.

PROTEÇÃO DOS DIREITOS HUMANOS

O material usado neste trabalho foi proveniente de biopsias de pele realizadas no Hospital de Clínicas da UFPR, autorizadas pelos pacientes (Código de Ética Médica), como também pela Comissão de Ética Médica.

DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

Os aspectos clínicos, histológicos e micológicos encontrados foram fotografados utilizando-se filmes FUGICOLOR - 100 ASA.

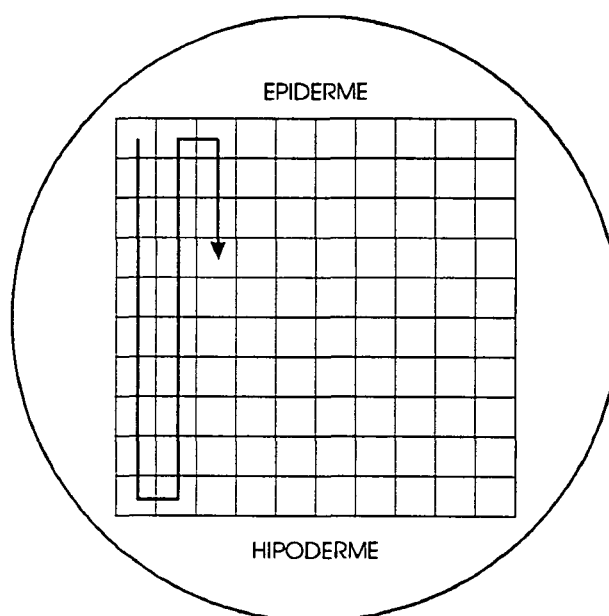


Fig. 1 - Metodologia de contagem de fungos

	HIFA DEMÁCEA SEPTADA
	ELEMENTO PARASITÁRIO ESFÉRICO
	ELEMENTO PARASITÁRIO ESFÉRICO SEPTADO EM UM PLANO
	ELEMENTO PARASITÁRIO ESFÉRICO SEPTADO EM DOIS PLANOS (= MURIFORME)
	ELEMENTOS PARASITÁRIOS AGRUPADOS

Fig. 2 - Formas de apresentação do fungo em parasitismo.

3

RESULTADOS

O estudo foi realizado sobre uma amostra de 20 casos de Cromoblastomicose. Para cada caso foi feito um levantamento dos dados fornecidos pela clínica e exames laboratoriais ao longo do tempo (ANEXOS), cujos resultados são analisados a seguir:

CASUÍSTICA

A tabela 1 mostra a distribuição dos casos quanto a manifestação clínica, segundo a raça, sexo, idade e profissão. Observa-se que a doença predomina no indivíduo branco, masculino, adulto, lavrador.

TABELA 1 - Distribuição dos 20 casos de CROMOBLASTOMICOSE de acordo com a manifestação clínica, raça, sexo, idade e profissão.

CASOS	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	RAÇA		SEXO		IDADE(anos)		PROFISSÃO	
		branco	preto	masc.	fem.	mín.	máx.	lavrador	vigilante
11	TUMORAL	10	1	9	2	38	82	10	1
9	PLACA	9	0	8	1	33	75	7	2

CONVENÇÃO:

masc. - masculino

fem. - feminino

mín. - mínimo

máx. - máximo

A maioria dos casos apresenta tempo de evolução prolongado, principalmente os pacientes com manifestação clínica tumoral (FIGURA 3). As lesões distribuem-se predominantemente em membros inferiores, sendo estes resultados apresentados na tabela 2.

TABELA 2 - Distribuição dos 20 casos de CROMOBLASTOMICOSE quanto ao tempo de evolução referido pelo paciente, e localização das lesões.

CASOS	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	TEMPO DE EVOLUÇÃO (anos)		LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES				
				MID	MSD	MIE	MSE	MMII
11	TUMORAL	6 (mín.)	28 (máx.)	6	0	5	0	0
9	PLACA	4 (mín.)	22 (máx.)	2	2	2	2	1
<p>CONVENÇÃO:</p> <p>MID - membro inferior direito mín. - mínimo</p> <p>MSD - membro superior direito máx. - máximo</p> <p>MIE - membro inferior esquerdo</p> <p>MSE - membro superior esquerdo</p> <p>MMII - membros inferiores</p>								

Para avaliar se existia ou não relação entre a manifestação clínica (tumoral ou placa) e a avaliação final, agruparam-se os casos que apresentaram "melhora" (FIGURA 4) com aqueles que apresentaram "cura clínica" com o objetivo de dicotomizar a variável resposta (avaliação final), sendo mostrado na tabela 3 as frequências observadas no cruzamento das duas variáveis. Calculou-se o risco relativo de se ter uma avaliação final como "melhora" ou "cura clínica" quando se faz parte do grupo de manifestação tumoral, em relação ao grupo de manifestação em placa.



Fig. 3 - Aspecto clínico antes do tratamento: lesão tumoral com superfície papilomatosa, recoberta por ponteados negros (seta).



Fig. 4 - Aspecto clínico durante o tratamento: caso "melhora" apresentando persistência de lesões.

TABELA 3 - Distribuição dos casos quanto a manifestação clínica e avaliação final

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	TUMORAL		PLACA	
MELHORA OU CURA CLÍNICA	9	(0,82)	3	(0,33)
CURA CLÍNICA E BIOLÓGICA	2	(0,18)	6	(0,67)

OBS.: A significância encontrada no modelo ajustado para o coeficiente da variável "manifestação clínica" foi 0,037. O valor entre parênteses é a probabilidade estimada através deste modelo.

Estes resultados indicam que um indivíduo com manifestação "placa" tende a ter uma probabilidade maior de apresentar "cura clínica e biológica" do que um indivíduo com manifestação "tumoral". Na amostra estudada, o risco relativo para um indivíduo com manifestação "tumoral" é de 2,48 vezes maior do que para um indivíduo com manifestação em "placa" de não apresentar cura clínica e biológica.

COLETA DE MATERIAL

Foram realizadas 135 biópsias de pele nos 20 doentes estudados, correspondendo a 6,7 exames histológicos para cada um. A tabela 4 mostra a distribuição dos locais de biópsias, em relação a manifestação clínica (tumoral ou placa).

TABELA 4 - Distribuição do local de 135 biópsias em relação às manifestações clínicas

LOCAL DA BIÓPSIA	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA		TOTAL
	TUMORAL	PLACA	
PÉ	26	13	39
PERNA	64	9	73
COXA	0	1	1
MÃO	6	11	17
ANTEBRAÇO	0	5	5
TOTAL	96	39	135

Para comparar o resultado do exame macroscópico das lesões (cicatrizada ou ativa) com a positividade dos exames microscópios (+ ou -) foram construídas tabelas de contingência e empregado o teste do Qui-quadrado. Considerou-se o número total de exames realizados em todos os pacientes ao longo do tempo, e os resultados são apresentados nas tabelas 5 e 6.

TABELA 5 - Comparação entre a avaliação clínica (lesões) e a positividade dos exames micológicos (direto e cultura)

LESÕES	EXAMES MICOLÓGICOS				TOTAL
	(-)		(+)		
CICATRIZADA	30	(16,7)	17	(30,3)	47
ATIVA	18	(31,3)	70	(56,7)	88
TOTAL	48		87		135

$\chi^2 = 25,16$ (estatisticamente significativo)

A FIGURA 5 mostra o resultado de um exame micológico direto positivo em fragmento de tecido.



Fig. 5 - Exame micológico direto positivo: elementos parasitários esféricos acastanhados, com e sem septação, observados em fragmento de tecido com KOH 1000 x.



Fig. 6 - Morfologia de colônia de *Fonsecaea pedrosoi* em meio de Sabouraud-dextrose-ágar após 21 dias de incubação

TABELA 6 - Comparação entre a avaliação clínica (lesões) e a positividade dos exames micológicos (direto e cultura)

LESÕES	EXAMES MICOLÓGICOS				TOTAL
	(-)		(+)		
CICATRIZADA	30	(16,7)	17	(30,3)	47
ATIVA	18	(31,3)	70	(56,7)	88
TOTAL	48		87		135

$\chi^2 = 25,16$ (estatisticamente significativo)

EXAMES MICOLÓGICOS

Identificou-se a *Fonsecaea pedrosoi* em todos os casos desta amostra, através de cultura (figura 6) e microcultivo (figura 7), conforme a tabela 7.

TABELA 7 - Agente etiológico identificado

AGENTE ETIOLÓGICO	TOTAL DE CASOS
<i>Fonseceæa pedrosoi</i>	20 (100%)

Para verificar se os exames micológicos estavam fornecendo a mesma resposta que o exame histológico (figura 8), e se existia concordância entre os exames micológicos direto e cultura, foram construídas três tabelas (tabelas 8,9 e 10) combinando os tipos de exames a serem comparados. As entradas destas tabelas foram a positividade nos dois exames (+ ou -), considerando-se todos os resultados dos exames ao longo do tempo, sendo os valores entre parentêses as frequências esperadas para cada cela.

Fig. 7 - Microcultivo de *Fonseceæa pedrosoi* 1000x.

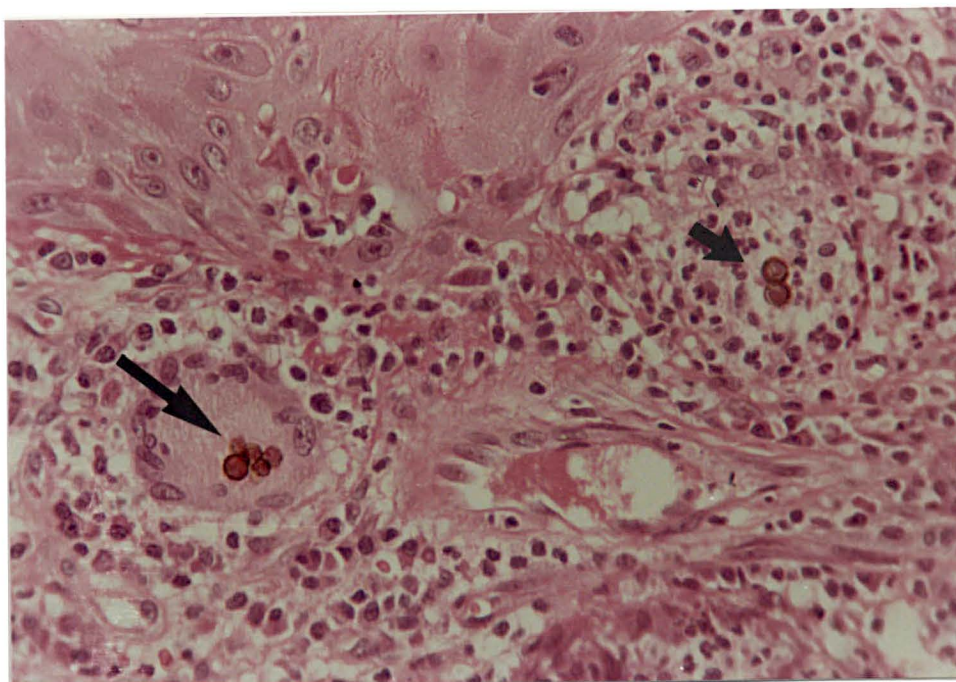


Fig. 8 - Exame histológico positivo: elementos parasitários esféricos septados em meio ao infiltrado inflamatório granulomatoso HE 40x.

TABELA 8 - Comparação entre a positividade do exame micológico direto e histológico

EXAME MICOLÓGICO DIRETO	EXAME HISTOLÓGICO				TOTAL
	(-)		(+)		
(-)	43	(21,81)	21	(42,19)	64
(+)	3	(24,19)	68	(46,81)	71
TOTAL	46		89		135

$\chi^2 = 59,40$ (estatisticamente significativo)

TABELA 9 - Comparação entre a positividade da cultura e do exame histológico

CULTURA	EXAME HISTOLÓGICO		TOTAL	
	(-)	(+)		
(-)	41	(18,40)	13	(35,60)
(+)	5	(27,60)	76	(53,40)
TOTAL	46		89	135

$\chi^2 = 70,18$ (estatisticamente significativo)

TABELA 10 - Comparação entre a positividade da cultura e exame micológico direto

EXAME MICOLÓGICO DIRETO	CULTURA		TOTAL	
	(-)	(+)		
(-)	48	(25,60)	16	(38,40)
(+)	6	(28,40)	65	(42,60)
TOTAL	54		8	135

$\chi^2 = 62,11$ (estatisticamente significativo)

Nota-se que nessas três tabelas (tabelas 8,9 e 10) as frequências observadas nas celas concordantes (+ + ou --) são altas em relação às frequências das outras celas.

EXAMES HISTOLÓGICOS

Para avaliar as modificações tissulares a nível da pele ao longo do tempo (FIGURAS 9 e 10) foram construídas tabelas com duas entradas: a intensidade da resposta histológica (E1, E2 e E3 para a epiderme; D1, D2 e D3 para a derme; e, F1, F2 e F3 para a fibrose) e a fase do tratamento (começo, meio e fim).

Quando ocorreu frequência esperada menor do que 5, adotou-se o procedimento de agrupar as celas com menores frequências. Nas tabelas 11, 12 e 13, os valores entre parentêses são as frequências esperadas para cada cela.

TABELA 11 - Avaliação ao longo do tempo das alterações morfológicas da epiderme

FASE DO TRATAMENTO	MORFOLOGIA DA EPIDERME				TOTAL
	E1+E2		E3		
COMEÇO	4	(12,3)	16	(7,7)	20
MEIO	15	(12,3)	5	(7,7)	20
FIM	18	(12,3)	2	(7,7)	20
TOTAL	37		23		60

$\chi^2 = 22,98$ (estatisticamente significativo)

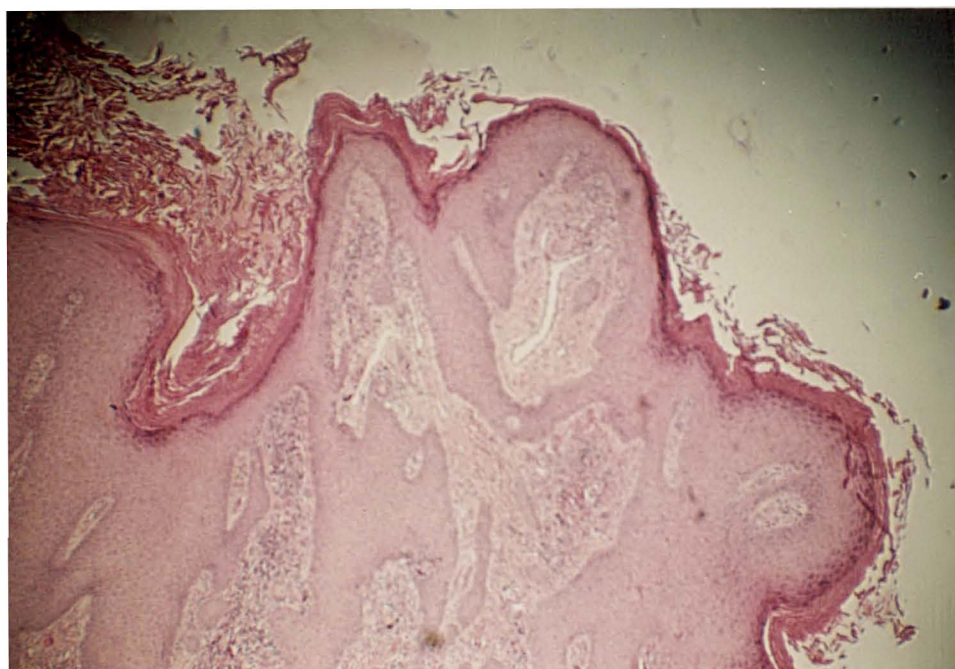


Fig. 9 - Aspecto histológico antes do tratamento: hiperqueratose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa e infiltrado inflamatório dérmico HE 40x.

Fig. 10 - Aspecto histológico durante o tratamento: hiperplasia simples, diminuição do infiltrado inflamatório e aumento da fibrose HE 40x.

TABELA 12 - Avaliação ao longo do tempo da densidade do infiltrado inflamatório dérmico.

FASE DO TRATAMENTO	INFILTRADO		INFLAMATÓRIO		DÉRMICO		TOTAL
	D1		D2		D3		
COMEÇO	1	(6,3)	4	(7,7)	15	(6,0)	20
MEIO	6	(6,3)	11	(7,7)	3	(6,0)	20
FIM	12	(6,3)	8	(7,7)	0	(6,0)	20
TOTAL	19		23		18		60

$\chi^2 = 33,80$ (estatisticamente significativo)

As figuras 11 e 12 mostram os elementos parasitários esféricos em meio ao infiltrado inflamatório dérmico.

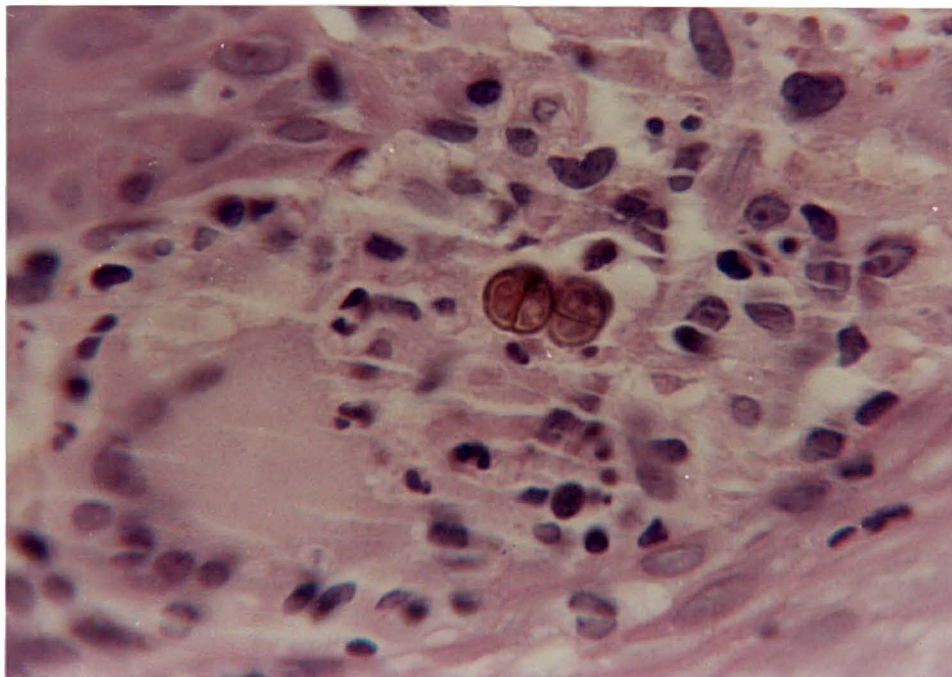


Fig. 11 - Elementos parasitários septados em meio ao infiltrado inflamatório supurativo e granulomatoso HE 1000x.

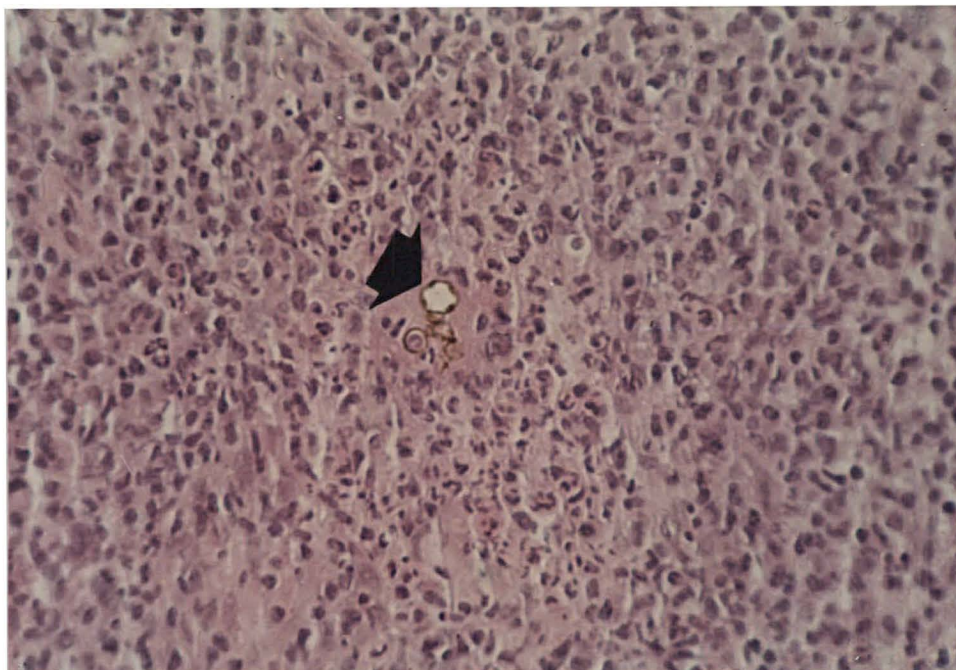


Fig. 12 - Elementos parasitários com sinais de degeneração em meio ao infiltrado inflamatório HE 40x.

TABELA 13 - Avaliação ao longo do tempo da intensidade da fibrose.

FASE DO TRATAMENTO	INTENSIDADE DA FIBROSE				TOTAL
	F1		F2+F3		
COMEÇO	20	(10,7)	0	(9,3)	20
MEIO	9	(19,7)	11	(9,3)	20
FIM	3	(19,7)	17	(9,3)	20
TOTAL	32		28		60

$\chi^2 = 29,87$ (estatisticamente significativo)

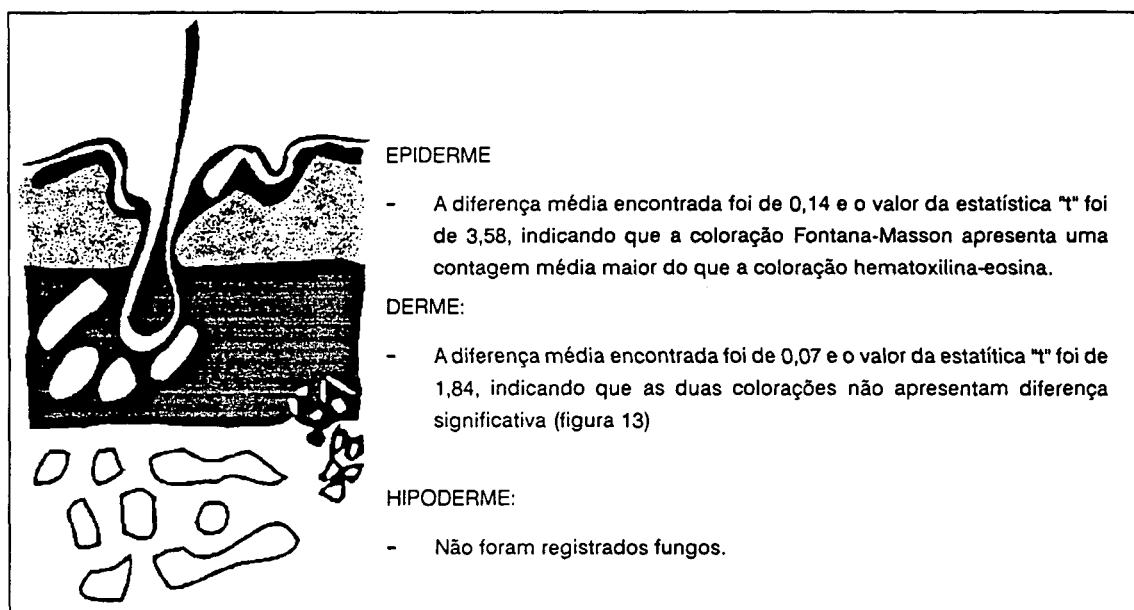
Esses resultados demonstram que existe dependência entre a fase do tratamento e a intensidade da resposta histológica.

COLORAÇÕES

Para a comparação entre os resultados das colorações na contagem de fungos foi realizada uma transformação (raiz quadrada) visando estabilizar a variância. O número de pacientes com lesões do tipo tumoral foi de dez e o número de pacientes com lesões do tipo placa foi de oito. Foi necessário excluir um caso tumoral, pois seus dados relativos ao mês zero não estavam disponíveis (extravio de bloco) e um caso em placa, associado a Hanseníase Virchoviana, em virtude de ser aberrante em número de fungos ("outlier"), entrando, portanto, dezoito pacientes na análise.

Efetou-se as diferenças entre os resultados das colorações (FM menos HE). Em seguida tirou-se médias das diferenças para cada indivíduo ao longo do tempo para se utilizar num teste "t de Student" para amostras pareadas. Os resultados estão demonstrados na tabela 14.

TABELA 14 - Comparação entre as colorações hematoxilina-eosina e Fontana-Masson na contagem de fungos



CONTAGEM DE FUNGOS

Para avaliar se existia ou não associação da manifestação clínica (tumoral ou placa) com o número de fungos no início do tratamento (mês zero), tanto na epiderme como na derme, novamente foram feitas as transformações relatadas acima, entrando os mesmos dezoito pacientes para esta análise, dividida em duas partes visando comparar o método hematoxilina-eosina (figura 13 e 14) com o Fontana-Masson.

O teste realizado foi o teste "t de Student" para amostras independentes, sendo que tomou-se o cuidado de se testar a homogeneidade das variâncias em cada parte. Os dados transformados estão nas tabelas 15 e 16.

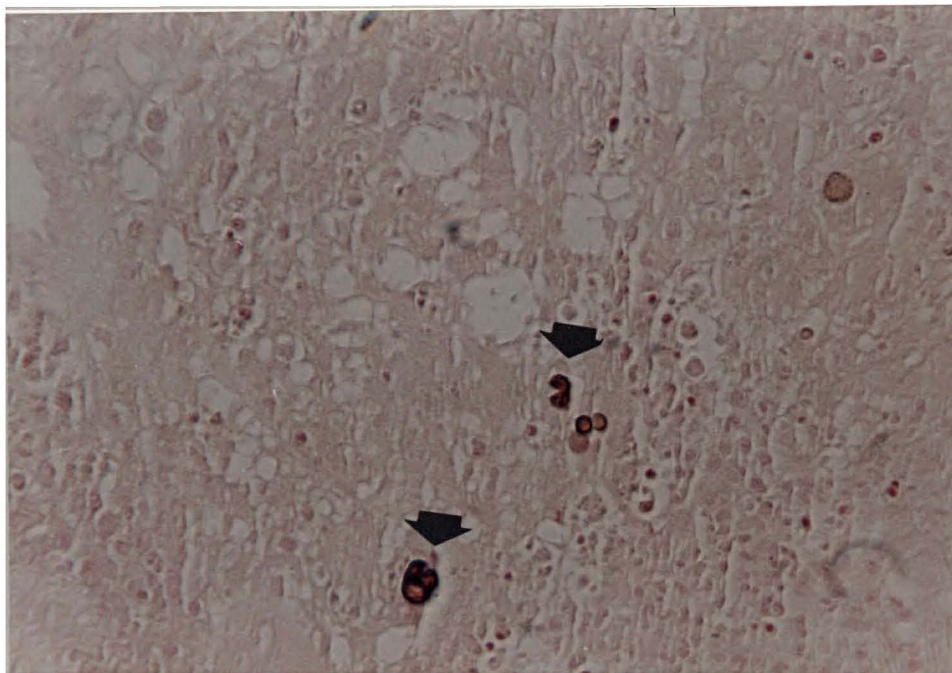


Fig. 13 - Elementos parasitários septados na derme, visualizados pela coloração Fontana-Masson 40x.

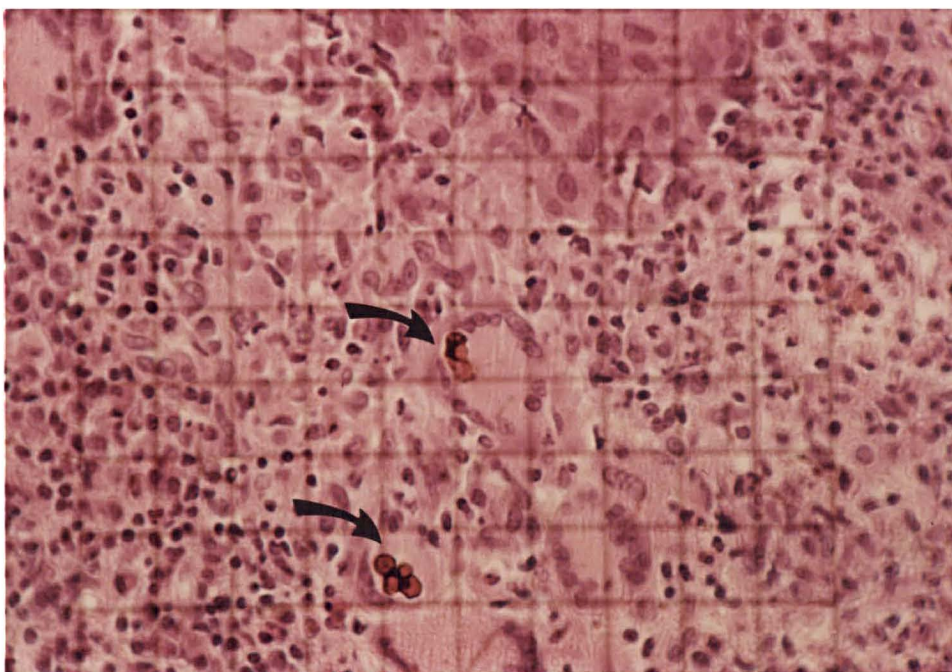


Fig. 14 - Elementos parasitários na derme, delimitados por área reticulada para a contagem HE 40x.

TABELA 15 - Associação da manifestação clínica com o número de fungos na epiderme antes do tratamento

EPIDERME	HE		FM	
	TUMORAL	PLACA	TUMORAL	PLACA
MÉDIA	0,29	0,25	0,34	0,77
VARIÂNCIA	0,31	0,21	0,	30,75
VALOR DE "T "CALCULADO	0,17 NS		-1,26 NS	

NS = Valor de t encontrado não significativo

TABELA 16 - Associação da manifestação clínica com o número de fungos na derme antes do tratamento

DERME	HE		FM	
	TUMORAL	PLACA	TUMORAL	PLACA
MÉDIA	1,81	2,48	1,86	2,55
VARIÂNCIA	0,47	1,2	0,69	1,42
VALOR DE T CALCULADO	-1,59 NS		- 1,44 NS	

NS = Valor de t encontrado não significativo

As variâncias não apresentaram diferenças significativas de médias do número de fungos quando comparados os grupos "tumoral" e "placa" em ambas as colorações. Entretanto, sendo esta uma análise de dados baseados em contagem (número) de fungos realizadas em apenas um corte de cada lâmina, as médias populacionais de fungos devem ser consideradas com reserva.

4

DISCUSSÃO

A terminologia Cromoblastomicose foi utilizada pela primeira vez em 1922, por TERRA. O prefixo cromo (do grego, KHROMA, relativo à cor) deve-se a coloração acastanhada dos agentes etiológicos, decorrente da presença de pigmento melânico na parede celular^{84,89}. O prefixo blasto (do grego, BLASTOS, brotamento) deve-se ao fato de trazer a lembrança as afecções cutâneas descritas na época como Blastomicoses, embora esta micose seja causada por cogumelos de outro grupo. Em 1935, MOORE e ALMEIDA⁶⁹, criticando esta terminologia, propõe a sua substituição por Cromomicose, que gerou a confusão com outras micoses causadas por fungos negros¹⁹, as Feohifomicoses^{2,33,56,64,85}, que não apresentam elementos muriformes em parasitismo.

Em 1985, MCGINNIS^{63,64,65} fundamentando-se em critérios clínicos, micológicos e histológicos, recomenda a designação Cromoblastomicose atualmente utilizada para a doença. Feohifomicose^{2,33,57,85} é o termo criado por AJELLO, em 1974, e reservado àquele grupo heterogêneo de infecções micóticas causadas por fungos pigmentados que se apresentam no tecido como hifas demáceas, hifas moniliformes, células vesiculares, células leveduriformes, isoladamente ou em associação.

Os agentes causadores da Cromoblastomicose em vida parasitária podem apresentar-se como hifas septadas e elementos esféricos acastanhados, chamados de células fumagóides, células de Medlar, esclerotos de Medlar, células de Medlar e Lane, copper penies, esclerócitos, células escleróticas, corpo esclerótico. Estas designações são motivo de controvérsias e suscitam dúvidas, principalmente entre os autores japoneses⁷¹, devendo ser evitadas.

Para AJELLO e MCGINNIS^{33,63,64} o elemento muriforme (MURUS, do latim, com divisões transversais e verticais) com septação em dois planos é patognomônico da Cromoblastomicose. Apesar de MEDLAR⁶⁶ ter chamado essa forma parasitária de

célula esclerótica, o termo esclerótico não é sinônimo do termo muriforme⁷⁴, sendo impróprias as designações corpo ou célula esclerótica. Em micologia "esclerótico" é definido como um corpo tuberoso, duro, constituído de uma massa de hifas em estado dormente. Por outro lado, concordamos com NAKA⁷² ao contestar o dogma da necessidade do elemento muriforme para o diagnóstico, uma vez que esse elemento é menos freqüente nos cortes histológicos do que as outras formas parasitárias, encontradas em diferentes fases de septação.

A Cromoblastomicose é uma dermatose ocupacional, encontrada mais comumente na população rural, de ocupação agrícola, com condições higiênicas-dietéticas precárias, e baixo grau de instrução³. Analisando a tabela 1, observa-se predomínio da doença no lavrador do sexo masculino e faixa etária adulta. A baixa incidência no sexo feminino (3 casos) pode ser explicada não apenas pela menor participação da mulher no trabalho agrícola como também pela influência de fatores hormonais.

As propostas de classificação da Cromoblastomicose não conseguem fixar todos os aspectos das lesões⁴, entretanto a modificação na classificação de BOPP permite uma descrição panorâmica, simplificada e didática do quadro clínico. Os resultados da tabela 2 revelam que as lesões distribuem-se predominantemente em membros inferiores, seguidas de membros superiores, mas sem diferença significativa entre os dimídeos, contrariamente a constatação de TIBIRIÇÁ¹¹⁵. A maior freqüência de lesões em membros inferiores poderia ser justificada por exposições repetidas ao agente, decorrente do hábito do lavrador de andar descalço.

O tempo de evolução prolongado deve-se a falta de diagnóstico precoce e também a falta de perspectivas no tratamento ou tratamentos sem controle por critérios de cura, explicando as lesões múltiplas e extensas, principalmente nos quadros tumorais, dificultando a erradicação da doença (tabela 3).

Vários autores^{4,10,62,95} assinalam uma maior eficácia da biopsia para o diagnóstico, que por examinar uma porção mais representativa de tecido, detecta o parasita mais freqüentemente. Segundo ALEIXO⁴, nenhuma doença se presta tanto a biopsia quanto a Cromoblastomicose, pois as lesões proeminentes e verrucosas parecem solicitar sua retirada. Além disto, a biopsia é útil para fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias⁹⁵, facilitando o isolamento do agente, e permitindo correlacionar os achados histológicos e micológicos durante o seguimento dos casos, sendo portanto um exame indispensável no decorrer do tratamento e na sua avaliação final.

O local e o número de biopsias, realizadas (tabela 4) durante o acompanhamento dos casos, variaram em função da distribuição das lesões, resposta clínica de cada paciente, e dos retornos ambulatoriais. Embora as lesões apresentassem diferentes estágios de regressão durante o tratamento, sempre eram selecionadas para exame as áreas mais suspeitas de atividade: regiões de ponteados negros, segundo ZAIAS¹³³ e bordas de lesões ativas, segundo RESTREPO⁹³, ou, na ausência de lesões ativas, bordas de lesões cicatrizadas. Observa-se pelos resultados das tabelas 5 e 6, que existe concordância entre a positividade dos exames laboratoriais (micológicos e histológicos) e a seleção das áreas suspeitas de atividade, tanto nas lesões consideradas ativas como cicatrizadas. Desta forma, recomenda-se realização da biopsia preferivelmente em bordas com ponteados negros, pois devido a tendência da micose ao crescimento centrífugo essas áreas são ricas em fungos.

Antes do tratamento o exame micológico direto (Figura 5) foi positivo em 80% dos casos, a cultura (Figuras 6 e 7) em 85% e o histológico (Figura 8) em 100%. Durante o acompanhamento, cultura e microcultivo permitiram a identificação da *Fonseca pedrosoi* (Tabela 7) como agente etiológico de todos os casos dessa amostra. E, a despeito de Ross⁹⁸ atribuir menor positividade nos exames micológicos a falhas como material condicionado em formol, exame direto realizado apenas em grande aumento, cultura contaminada ou desprezada precocemente, não foi essa a nossa constatação. Comparando a positividade entre os exames (Tabelas 8, 9 e 10), observa-se que os resultados obtidos por histologia são concordantes com aqueles encontrados pela micologia quando realizados em fragmento de tecido.

Os achados histológicos na Cromoblastomicose, (demonstrados nas Tabelas 11, 12 e 13), embora inespecíficos são bastante sugestivos^{23,52,106}, variando em intensidade conforme o paciente (anexos) e a fase do tratamento (demonstrados nas Tabelas 11, 12 e 13).

Antes do tratamento o quadro inflamatório é exuberante. Na epiderme nota-se hiperqueratose, crostas leucocitárias, acantose da camada de Malpighi, espongiose, exocitose de neutrófilos e eosinófilos, microabscessos e paraceratose. A acantose é irregular com células típicas, e hipertrofia das papilas que se projetam por cima da superfície cutânea, com alargamento e bifurcação das cristas interpapilares constituindo a hiperplasia pseudoepiteliomatosa^{10,18,52,65,120}.

Os microabscessos queratinolíticos, provavelmente correspondem aos ponteados negros, os *black dots*, observados macroscopicamente na epiderme, resultantes do

fenômeno de eliminação transepitelial ^{11,13,38,121,131}. Às vezes, observa-se "fístulas" dermoepidérmicas drenando pus para o exterior, o que já levou a Cromoblastomicose a ser considerada um "mini-micetoma" ^{15,134}.

As alterações mais distintas são encontradas na derme ^{23,115}. Inicialmente, despertam atenção a hiperplasia, papilomatose, neoformação e dilatação vasculares, e edema. O infiltrado celular é um achado constante, variável em intensidade e em composição, combinando focos supurativos e granulomatosos. Um ou mais parasitas estimulam a resposta inflamatória a constituir granulomas ^{42,52,94,102,103,120}, que modificados pela presença de neutrófilo, formam o granuloma micótico mixto organizado ¹²¹. Para URIBE ¹²¹ e RESTREPO ⁹², granuloma mixto e eliminação transepitelial sugere que a fagocitose do agente etiológico por células gigantes é improdutiva. O parasita pode permanecer dentro da célula gigante ³⁴, onde parece encontrar condições favoráveis à sua reprodução ^{107,112}. Por mecanismos ainda não completamente esclarecidos ¹²¹, as células gigantes parasitadas podem sofrer alterações nucleares e citoplasmáticas, desintegrando-se e liberando o parasita não destruído, que atrai polimorfonucleares e recomeça o ciclo.

Com o decorrer do tratamento observa-se diminuição da espessura da epiderme, diminuição ou desaparecimento do infiltrado granulomatoso, e aumento da fibrose (Figura 10). Foram observadas também alterações quantitativas e morfológicas dos parasitas, podendo refletir a dinâmica entre o organismo invasor e o tecido do hospedeiro sob ação do medicamento. Cabe ressaltar que a quantidade de fungos registrada não é estática nem definitiva, pois um corte representa somente um plano de um processo que é essencialmente evolutivo e tridimensional ⁸³. Embora curiosos, os dados referentes a quantificação dos parasitas carecem de melhor investigação, pois, tratando-se de um estudo retrospectivo, não foi possível programar a espessura e nível dos cortes.

O achado de hifas em epiderme foi ocasional. Os outros elementos parasitários tiveram localização predominantemente dérmica, seguida da localização epidérmica, não sendo detectados fungos na hipoderme, conforme demonstra a tabela 14. Embora a Cromoblastomicose seja classificada de acordo com a via de penetração do fungo no organismo em "micose subcutânea" ⁹⁶, as alterações patológicas são localizadas a nível dermo-epidérmico.

Segundo BOPP¹⁵, os fungos de tamanho reduzido e coloração mais pálida, podem passar despercebidos nos cortes corados por hematoxilina-eosina. Os resultados das Tabelas 14, 15 e 16, demonstram que não existe diferença significativa na contagem de fungos a nível de derme entre as colorações hematoxilina-eosina e Fontana-Masson. Em epiderme, a diferença é estatisticamente significativa e favorável a coloração Fontana- Masson. Este achado é consistente com o fato de que o Fontana-Masson facilita a visualização de fungos demáceos, não apenas na Feohifomicose^{56,85,132}, como também na Cromoblastomicose. Isso poderia ser explicado por alterações na espessura da parede celular do parasita, e conseqüentemente diminuição da pigmentação melânica.

Os fungos localizados na derme sofrem o fenômeno de redução parasitária e geralmente possuem parede mais espessa e pigmentada devido as condições adversas ao seu parasitismo: pressão tissular, acidificação local e presença de reação inflamatória supurativa e granulomatosa. Durante a eliminação transepitelial, essa parede celular se torna progressivamente menos espessa e menos pigmentada, devido a diminuição dos fatores de agressão do hospedeiro. Na epiderme, a parede celular é mais delgada, possuindo menor concentração de melanina, e tonalidade mais clara, sendo melhor evidenciada com a coloração específica de Fontana-Masson. Além disto, a localização na superfície permite a transformação à forma miceliana.

A quantidade de parasitas registrados parece não interferir significativamente na manifestação clínica "tumoral" e "placa" antes do tratamento, de acordo com os resultados da Tabela 15 e 16. Entretanto, o excessivo número de parasitas observados nas lesões em placa do paciente hanseniano, e a maior freqüência de eliminação transepitelial em lesões tumorais, sugere que fatores do hospedeiro podem determinar a qualidade e quantidade da resposta tecidual.

Durante o tratamento, a evolução clínica favorável era correlacionada com a tendência a negatização dos exames micológicos diretos, crescimento mais lento das culturas, ou não desenvolvimento do fungo, e o predomínio nos cortes histológicos de elementos parasitários isolados, reduzidos de tamanho, com parede celular mais clara, sem septação e sem organelas intracitoplasmáticas, sugerindo sinais de degeneração (Figura 12). Já, pacientes com resposta clínica menos favorável apresentavam positividade dos exames micológicos, e predomínio nos cortes histológicos de parasitas com parede celular espessa, bem pigmentada (Figuras 13 e 14), com tendência a agrupamento, septação, e organelas intracitoplasmáticas. Essas

alterações morfológicas seriam melhor avaliadas com o emprego da microscopia eletrônica.

Na monitorização da terapêutica da Cromoblastomicose, a biopsia de pele é um recurso de extrema importância, pois, técnicas sorológicas adequadas ainda não estão disponíveis. Entretanto, como na história natural da Cromoblastomicose há tendência a recidiva, todos os casos considerados curados necessitam acompanhamento prolongado.

Os casos interpretados como "cura clínica e biológica" podem ter seu tratamento interrompido, mas devem ser submetidos a controles semestrais, durante o tempo mínimo de dois anos. O achado de infiltrado inflamatório com granulomas em biopsia de controle pode sugerir a presença oculta do agente, não visualizado ao exame micológico e histológico, possibilitando a detecção precoce de recidiva clínica.

Os casos interpretados como "cura clínica" apresentam cicatrização das lesões, apesar da presença de parasitas. São possíveis várias explicações, entre elas, a absorção inadequada do itraconazol com diminuição do seu nível tissular, a diminuição da resposta inflamatória, e também, o aumento da fibrose com diminuição da perfusão tissular e da concentração da droga, levando a latência do parasita. Nesses casos, a suspensão do medicamento se acompanhará de recidiva.

Nos casos de "melhora", a persistência de parasitas em evidente reprodução dentro de células gigantes pode sugerir a possibilidade de resistência. Estes pacientes, geralmente com doença mais grave e extensa, requerem um tempo de tratamento mais prolongado. As condições mais severas de fibrose local e a inefetividade do processo inflamatório, dificultam de modo significativo a obtenção de níveis tissulares de itraconazol e a eliminação dos fungos. Entretanto, a continuação da terapêutica é benéfica ao paciente.

De todo o exposto ressalta-se a importância do uso de parâmetros para a verificação da resposta terapêutica. A evolução histológica da Cromoblastomicose tratada com Itraconazol foi progressiva atrofia da epiderme, diminuição do infiltrado inflamatório, e aumento do grau de fibrose. Se acrescidos do desaparecimento de microabscessos e granulomas, desaparecimento de parasitas também aos exames micológicos (direto e cultura), e cicatrização clínica de todas lesões, esses achados suportam os critérios de cura estabelecidos por BAYLES¹³, podendo ser utilizados para a interrupção do tratamento e também para o acompanhamento dos casos tratados.

Estudos ultraestruturais para avaliação da parede do fungo durante o tratamento com itraconazol, assim como pesquisas com técnicas imunológicas, para investigação de antígenos circulantes, devem, sem dúvida, ocorrer, para que no futuro, possibilitem complementar os achados das biópsias com outros métodos mais sensíveis e específicos. Acreditamos que os avanços em micologia, principalmente em imunologia, trarão novo entendimento na dinâmica fungo-hospedeiro-doença e, talvez, esclareça os aspectos obscuros relativos a tão interessante dermatose, a Cromoblastomicose.

5

CONCLUSÕES

Do estudo realizado, conclui-se que

- 1 A biópsia da pele é fundamental no acompanhamento e controle terapêutico da Cromoblastomicose.
- 2 As modificações tissulares são dinâmicas e predominantemente dermo-epidérmicas. A intensidade e o tipo da resposta histológica depende de cada paciente e da fase do tratamento.
- 3 Os fungos detectados nos cortes histológicos apresentam-se com os seguintes aspectos morfológicos: hifas demáceas, e elementos parasitários esféricos septados em um plano, em dois planos (elemento muriforme) ou sem septação. Estes aspectos representam o metamorfismo do parasita, não sendo necessária a exclusividade do elemento muriforme para o diagnóstico.
- 4 A detecção de fungos durante o tratamento só é possível através dos exames de controle realizados em biópsias seriadas de tecido. Esses exames, histológicos e micológicos, se complementam e se equivalem em positividade.
- 5 Apesar da morfologia e pigmentação característica do parasita, o método de Fontana-Masson facilita a sua visualização. Durante o tratamento, o Fontana-Masson é superior na detecção de fungos de tonalidade mais clara, principalmente a nível de epiderme.
- 6 Os parasitas apresentam localização predominantemente dérmica, seguida da localização epidérmica. A ausência de parasitas em hipoderme, sugere que sob o ponto de vista histológico a micose é cutânea.
- 7 A cura clínica precede a cura laboratorial, mas a cura definitiva só pode ser definida após longo tempo de seguimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHERNE, W. A. & DUNNIL, M. S. - Morphometry. Edward Arnold, London, p1-9, 1982.
2. AJELLO, L., GEORG, L. K., STEIGBIGEL, R. T. - A Case of Phaeohyphomycosis Caused by a New Species of *Phialophora*. *Mycologia* 66:490-498, 1974.
3. AL-DOORY, Y. - Chromomycosis.in: A. F. Di Salvo (Ed.) *Occupational Mycosis*, p95-121. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.
4. ALEIXO, J. - Subsídio ao Estudo da Cromomicose. *Tese*. Faculdade de Medicina Universidade de Minas Gerais - Belo Horizonte, 1946.
5. ANTHONY, P. P. - A Guide to the Histological Identification of Fungi in Tissues. *J. Clin. Path.* 26:828-831, 1973.
6. AROSEMENA, R. & SAENZ, R. - 2 Casos de Cromomicosis Tratados con 5 - Fluorocitosina. *Rev. Med. Panamá* 4:167-169, 1976.
7. ATUKORALA, D. N. & POTHUPITIYA, G. M. - Treatment of Chromomycosis with a Combination of Ketoconazole and 5-Fluorocytosine. *Ceylon Med. J.* 30:193-195, 1985.
8. AZULAY, R. D. & SERRUYA, J. - Hematogenous Dissemination in Chromoblastomycosis - Report of a Generalized Case. *Arch. Dermatol.* 95:57-60, 1967.
9. BANKS, I. S., PALMIERI, J. R., LANOIE, L., CONNOR, D. H. & MEYERS, W. M. - Chromomycosis in Zaire. *Int. J. Dermatol.* 24:302-307, 1985.
10. BANSAL, A. S. & PRABHAKAR, P. - Chromomycosis: A Twenty-year Analysis of Histologically Confirmed Cases in Jamaica. *Trop. Geogr. Med.* 41:222-226, 1989.
11. BATRES, E., WOLF, J. E., RUDOLPH, A. H. & KNOX, J. M. - Transepithelial Elimination of Cutaneous Chromomycosis. *Arch. Dermatol.* 114:1231-1232, 1978.
12. BAYLES, M. A. H. - Chromomycosis Treatment with Thiabendazole. *Arch. Dermatol.* 104:476-485, 1971.
13. BAYLES, M. A. H. - Chromomycosis. In: *Ballière's Clinical Tropical Medicine and Communicable Diseases*, HAY, R. J. (ed), vol 4, number 1, Ballière Tindall, London: 45-70, 1989.

14. BOPP, C. - Cromoblastomicose - Contribuição ao Estudo de Alguns de seus Aspectos. *Tese*. Universidade do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, 1959.
15. BOPP, C. - New Method for the Treatment Cromoblastomycosis. Proceedings of the Fourth International Conference on the Mycoses. "The Black and White Yeasts", p17-18. *Sc. Publ.* n. 356. PAHO, 1978.
16. BORELLI, D. - A Clinical Trial of Itraconazole in the Treatment of Deep Mycoses and Leishmaniasis. *Rev. Inf. Diseases* 9(sup1):S57-S63, 1987.
17. BORGERES, M. & VAN DE VEN, M. A. - Degenerative Changes in Fungi After Itraconazole Treatment. *Rev. Inf. Diseases* 9(sup1):S33-S42, 1987.
18. CAMPINS, H. & SCHARYJ, M. - Cromoblastomycosis, Comentários sobre 34 Casos, con Estudio Clinico, Histologico y Micologico. *Gaceta Medica de Caracas* p127-151, 1952.
19. CARRION, A. L. - Chromoblastomycosis and Related Infections: New Concepts, Differential Diagnoses, and Nomenclatorial Implications. *Int. J. Dermatol.* 14(1):27-32, 1975.
20. CARRION, A. L. - Chromoblastomycosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 50:1255-1282, 1950.
21. CASTRO, L. G. M. - Mecanismo de Cura da Cromomicose pela Criocirurgia com Nitrogênio Líquido. *Anais Bras. Dermatol.* 64(6):297-300, 1989.
22. CAUWENBERGH, G., DONCKER, P., STOOPS, K., DE DIER, A. M., GOYVAERTS, H. & SCHUERMANS, V. - Itraconazole in the Treatment of Human Mycoses: Review of Three Years of Clinical Experience. *Rev. Inf. Diseases* 9(sup 1):S146-152, 1987.
23. CHANDLER, F. W., KAPLAN, W. & AJELLO, L. - A Colour Atlas and Textbook of The Histopatology of Mycotic Diseases. *Wolfe Medical Publications London*, p47-49, 1980.
24. COSTELLO, M. J., DeFEO, C. P. & LITTMAN, M. L. - Chromoblastomycosis Treated with Local Infiltration of Amphotericin B Solution. *A. M. A. Arch. Dermatol.* 79:98-107, 1959.
25. COULANGES, P. & LOCHERON, P. - La Chromomicosi a Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar* 48:69-95, 1981.
26. CUCÉ, L. C., SALEBIAN, A., GATTI C. F. & SAMPAIO S. A. P. - Cromomicosis. Estudio de 37 Casos. *Rev. Argentina de Dermatol.* 64(1):1-5, 1983.
27. CUCÉ, L. C., WROCLAWSKI, E. L. & SAMPAIO, S. A. P. - Treatment of Paracoccidioidomycosis, Candidiasis, Chromomycosis, Lobomycosis, and Mycetoma With Ketoconazole. *Int. J. Dermatol.* 19:405-408, 1980.

28. DEFAVERI, J. & GRAYBILL, J. R. - Treatment of Chronic Murine Chromoblastomycosis With Triazole Sch39304. *Am. J. Med. Hyg.* 42(6) p601-606, 1990.
29. DIAZ ALMEIDA, J. G., TABOAS GONZALES, M. & DUBE DUBE, A. - Cromoblastomicosis en Cuba, Estudio Retrospectivo Clínico y Epidemico de 72 Enfermos. *Rev. Cub. Med. Trop.* 30:95-108, 1978.
30. DISMUKES, W. E. - Azole Antifungal Drugs: Old and New. *Ann. Int. Med.* 109(3):177-179, 1988.
31. DIXON, D. M., SHADOMY, H. J. & SHADOMY, S. - Dematiaceous Fungal Pathogens Isolated from Nature. *Mycopathologia* 70(3):153-161, 1980.
32. EPSTEIN, E. & EPSTEIN, E. - Técnicas em Cirurgia da Pele. *Livraria Roca*, São Paulo, p97-110, 1988.
33. FADER, R. C. & MCGINNIS, M. R. - Infections Caused by Dematiaceous Fungi. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2(4):925-938, 1988.
34. FARBIARZ, S. R., CARVALHO, T. U., ALVIANP, C. & SOUZA, W. - Fine Structure And Cytochemistry of the Interaction Between Fonsecaea Pedrosoi and Mouse Resident Macrophages. *J. Med. Vet. Mycology* 28:373-383, 1990.
35. Foster, H. M. & Harris, T. J. - Malignant Change (squamous Carcinoma) in Chronic Chromoblastomycosis. *Aust. N. Z. J. Surg.* 57:775-777, 1987.
36. FUKUSHIRO, R. - Chromomycosis in Japan. *Intern. J. Dermatol.* 22:221-229, 1983.
37. GEZUELE, E., MACKINNON, J.E. & CONTI-DIAZ, I. A. - The Frequent Isolation of Phialophora Verrucosa and Phialophora Pedrosoi From Natural Sources. *Sabouraudia* 10:266-273, 1972.
38. GOETTE, D. K. & ROBERTSON, D. - Transepithelial Elimination in Chromomycosis. *Arch. Dermatol.* 120:400-401, 1984.
39. GRANT, S. M. & CLISSOLD, S. P. - Itraconazole : A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Superficial And systemic Mycoses. *Drugs* 37:310-344, 1987.
40. HARDIN, T. C., GRAYBILL, J. R., FETCHICK, R., WOWTENBORGH, R., RINALDI, M. G. & KUHN, J. G. - Pharmacokinetics of Itraconazole Following Oral Administration to Normal Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother* 32:1310-1313, 1988.
41. HEYL, T. - Treatment of Chromomycosis with Itraconazole. *Brit. J. Dermatol.* 112:728-729, 1985.

42. HIRSH, B. C. & JOHNSON, W. C. - Pathology of Granulomatous Diseases: Mixed Inflammatory Granulomas. *Int. J. Dermatol.* 23(9):585-597, 1984.
43. IWATSU, T., MIYAJI, M. & OKAMOTO, S. - Isolation of *Phialophora Verrucosa* and *Fonsecaea Pedrosoi* from Nature in Japan. *Mycopathologia* 75:149-158, 1981.
44. JANSEN PHARMACEUTICALS - R51 211. Itraconazole Basic Medical Information Brochure, May 1986.
45. KINBARA, T., FUKUSHIRO, R. & ERYU, Y. - Chromomycosis - Report of Two Cases Successfully Treated with Local Heat Therapy. *Mykosen* 25(12):689-694, 1982.
46. KURITA, N. - Cell mediated Immune Responses In Mice Infected with *Fonsecaea Pedrosoi*. *Mycopathologia* 68(1):9-15, 1979.
47. KUTTNER, B. J. - Treatment of Chromomycosis with a CO² Laser. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 12:695, 1986.
48. LACAZ, C. S. - Dermatite Verrucosa Cromoparasitária. In: *Micologia Médica*, LACAZ, C.S., PORTO, E. & MARTINS, J. E. C.(eds.), 7a. ed., Sarvier, São Paulo:275-284, 1984.
49. LACAZ, C. S. - Impacto das Micoses no Brasil. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo* 40:190-197, 1985.
50. LAVALLE, P., SUCHIL, P., OVANDO, F. & REYNOSO, S. - Itraconazole for Deep Micoses: Preliminary Experience in México. *Review of Infectious Diseases* 9(S1):S64-70, 1987.
51. LESLIE, D. F. & BEADMORE, G. L. - Chromoblastomycosis in Queensland: a Retrospective Study of 13 Cases at the Royal Brisbane Hospital. *Aust. J. Derm.* 20:23-30, 1979.
52. LEVER, W. F. & LEVER, G. S. - Histopathology of the Skin. *J. B. Lippincott Co.*, Philadelphia, p328-355, 1985.
53. LONDERO, A. T. & RAMOS, C. D. - Chromomycosis: a Clinical and Mycology Study of Thirty Five Cases Observed in The Hinterland of Rio Grande do Sul, Brazil. *The Am. J. Trop. Med. Hyg.* 25(1):132-135, 1976.
54. LONDERO, A. T. & RAMOS, C. D. - Cromoblastomicose no Interior do Estado do Rio Grande do Sul. *An. Bras. Dermatol.* 64(3):155-158, 1989.
55. LONDERO, A. T. - Chromoblastomycosis. In: *Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2 ed. *W. B. Saunders Co.* - Philadelphia p1336-1338, 1986.
56. LONDERO, A. T. - Feohifomicose. *An. Bras. Dermatol.* 62(5/6):327-331, 1987.
57. LONDERO, A. T., RAMOS, C. D., FISCHMAN, O., FABRICIO, R. & LAUDA, P. - Cromoblastomicose Primária do Nariz. "O Hospital" 74(2):323-328, 1968.

58. LOPES, C. F., ALVARENGA, R. J., CISALPINO, E. O., RESENDE, M. A. & OLIVEIRA, L. G. - Six Years' Experience In Treatment Of Chromomycosis with 5-Fluorocytosine. *Int. J. Dermatol.* 17:414-418, 1978.
59. LOPES, C. F., ALVARENGA, R. J., CISALPINO, E. O. & RESENDE, M. A. - Casos de Cromomicose Resistentes 5-fluorocitosina. *An. Bras. Dermatol.* 53:1-9, 1978.
60. LUBRITZ, R. R. & SPENCE, J. E. - Chromoblastomycosis: Cure by Cryosurgery. *Int. J. Dermatol.* 17:830-832, 1978.
61. MACOLA-OLANO, S., GONZALEZ, D. P. R., D'ESCOUBERT, E. F., LEON, G. V. & PEREZ, A. B. - Cromomicosis, Estudio de Cinco Años. *Rev. Cub. Med. Trop* 36:102-109, 1984.
62. MANZUR-KATRIB, J., ALVAREZ-MESA, M. & HERNANDEZ BITOR, M. A. - Cromomicosis. Estudio Retrospectivo de Junio de 1961 a Junio de 1978. *Rev. Cub. Med. Trop.* 31:217-224, 1979.
63. MCGINNIS, M. R. - Chromoblastomycosis and Phaeohyphomycosis: New Concepts, Diagnosis, And Mycology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 8(1):1-16, 1983.
64. MCGINNIS, M. R., AJELLO, L. & SCHELL, W. A. - Infections Caused by Black Fungi. *Arch. Dermatol.* 123:1300, 1987.
65. MCGINNIS, M. R., AJELLO, L. & SCHELL, W. A. - Mycotic Diseases: a Proposed Nomenclature. *Int. J. Dermatol.* 24:9-15, 1985.
66. MEDLAR, E. M. - A Cutaneous Infections Caused by a New Fungus, *Phialophora Verrucosa*, with a Study of the Fungus. *J. Med. Res.* 32:507-521, 1915.
67. MONTERO-GEY, F. - Chromoblastomycosis: Host-parasite Interactions. Fifth International Conference on the Mycoses p248-251. *Sc. Publ.* n. 396. PAHO, 1980.
68. MONTERO-GEY, F. - Ecology and Epidemiology of Chromomycosis. Proceedings of the Symposum on the Mycoses p182-184. *Sc. Publ.* n. 205 FAHO, 1970.
69. MOORE, M. & ALMEIDA, F. P. - Etiologic Agents of Chromomycosis (Chromoblastomycosis Of Terra, Fonseca and Leão, 1922), of North and South America. *Rev. Biol. Hyg.* 6:94, 1935.j
70. MORISON, W. L., CONNOR B. & CLAYTON, Y. - Successful Treatment Of Chromoblastomycosis with 5-fluorocytosine. *Brit. J. Dermatol.* 90:445-449, 1974.
71. NAKA, W., HARADA, T., NISHIKAWA, T. & FUKUSHIRO, R. - A Case of Chromoblastomycosis : with Special Reference to the Mycology of the Isolated *Exophiala jeanselmei*. *Mycosen* 29(10):445-442, 1986.

72. NAKA, W., HARADA, T., NISHIKAWA, T. & FUKUSHIRO, R. - Reply to the Letter to the Editor: A Case of Chromoblastomycosis with Special Reference to the Mycology of the Isolated *Exophiala jeanselmei*. *Mycoses* 31(2):70, 1988.
73. OKUDAIRA, M. - Detection of Fungi In Tissues. In: Fungi Pathogenic for Humans and Animals. D. D. HOWARD & L. F. HOWARD (Ed.). Part B. ed. p229-283, cap.7, Marcel Dekker Inc., New York, 1985.
74. PADHYE, A. A. & AJELLO, L. - LETTER TO THE EDITOR. A Case Of Chromoblastomycosis with Special Reference to the Mycology of the Isolated *Exophiala Jeanselmei*. *Mycoses* 30(3):134, 1987.
75. PASCHOAL, L. H. C. & TAKAOKA, R. - Tratamento da Cromomicose: Atualização Terapêutica. *Rev. Bras. Clín. Terap.* XII(6):259-264, 1983.
76. PAUL, C., DUPONT, B., PIALOUX, G., AVRIL, M. F. & PRADINAUD, R. - Chromoblastomycosis with Malignant Transformation and Cutaneous-synovial Secondary Localization. The Potencial Therapeuthic Role Of Itraconazole. *J. Med. Vet. Mycology*, 1991.
77. PAVITHRAN, K. - Chromoblastomycosis in a Regular Patch of Leprosy. *Ind. J. Leprosy* 60(3):444-447, 1988.
78. PEDROSO, A. & GOMES, J. M. - Sobre Quatro Casos de Dermatite Verrucosa Produzida pela *Phialophora Verrucosa*. *An. Paul. de Med. e Cir.* XI(3):53-60, 1920.
79. PEÑA, C. E. - Chromoblastomycosis - Estudio Clínico-Patológico de 17 Casos. *Rev. Facult. de Med.* 34(3):55-59, 1966.
80. PEREIRA-FILHO, M. J. - O Pé Musgoso De Thomas e a Cromoblastomicose no Rio Grande do Sul e em Santa Catarina. Identificação dos Fungos Patogênicos Do Gênero *Phialophora*. Resultados Terapêuticos. *Rev. Med. R. G. Sul* 6:3-36, 1949.
81. PHILLIPS, P., FETCHCK, R., WEISMAN, I., FOSHEE, S. & GRAYBILL, J. R. - Tolerance to and Efficacy of Itraconazole in Treatment of Systemic Mycoses: Preliminary Results. *Rev. Inf. Diseases* 9(sup 1):S87-S93, 1987.
82. PIMENTEL, E. R. A., CASTRO, L. G. M., CUCÉ, L. C. & SAMPAIO, S. A. P. - Treatment of Chromomycosis by Cryosurgery with Liquid Nitrogen: A Report On Eleven Cases. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 15(1):72-77, 1989.
83. PINKUS, H. - Four-Dimensional Histopathology. *Arch. Dermatol.* 82:681-698, 1960.
84. POLAK, A. - Melanin as a Virulence Factor in Pathogenic Fungi. *Mycoses* 33(5):215-224, 1989.
85. PORTO, E. & LACAZ, C. S. - Feo-hifomicse. Aspectos Clínicos Micológicos e Histopatológicos. *An. Bras. Dermatol.* 63(supl. 1):175-182, 1988.

86. PRENTICE, R. - Use of the Logistic Model in Retrospective Studies. *Biometrics* 32:599-606, 1976.
87. QUEIROZ TELLES, F., PURIM, K. S. M., FILLUS NETO, J., VAN CUSTEM, J. & CAUWENBERG, G. - Itraconazole in the Treatment of Chromoblastomycosis due to *Fonsecaea Pedrosoi*. In: Congress of International Society for Human and Animal Mycology (XI:1991:Canada). Program & Abstracts.
88. QUEIROZ TELLES, F., PURIM, K. S. M., TELLES, J. E. Q., BUDEL, A. R., BORDIGNON, G. P., KIZIMA, M. K., SERAFINI, S. Z. & PEREIRA, L. C. - Cromoblastomicose: Estudo Retrospectivo de 69 Casos. In: Congresso Brasileiro de Dermatologia (44:1989:Porto Alegre). Programa e Resumos.
89. REISS, E. & NICKERSON, W. J. - Characterization of two Melanins Produced by *Phialophora Verrucosa*. *Sabouraudia* 12:193-201, 1974.
90. RESENDE, M. A. - Ação Sinérgica Da Anfotericina B e 5-Fluorocitosina Em *Fonsecaea Pedrosoi*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 21(6):344-346, 1979.
91. RESTREPO, A. - Cromoblastomycosis. In: Fundamentos da Medicina, HERNAN VELEZ, A., JAIME BORRERO, R., JORGE RESTREPO, M. & WILLIAM ROJAS, M. (eds.), 3a. ed., Corporacion para Investigaciones Biologicas, Medellin - Colombia, 120-124, 1984.
92. RESTREPO, A. - Imunologia das Micoses. In: Doenças Infecciosas e Parasitárias, VERONESI, R. (ed.), Guanabara Koogan, Rio de Janeiro: 625-637, 1982.
93. RESTREPO, A., GONZALES, A., GOMEZ, I., ARANGO, M. & BEDOUT C. - Treatment of Chromoblastomycosis with Itraconazole. *Ann. NY Acad. Sci.*:504-516, 1988.
94. REYES, O. - Granulomas Induced by Living Agents. *Int. J. Dermatol.* 25:158-165, 1986.
95. RICOSSÉ, J. H., GUÉLAIN, J., BOUDON, A. & OGRIZEK, M. - Nouveaux Cas de Chromoblastomycose: Intérêt de l'examen Anatomopathologique. *Bull. Soc. Path. Ex.* 76:596-603, 1983.
96. RIPPON, J. W. - Medical Mycology, 3 ed, W. B. Saunders Co., Philadelphia p276-324, 1988.
97. ROSEN, T., GIORKEY, F., JOSEPH, L. M. & BATRES, E. - Ultrastructural Features of Chromoblastomycosis. *Int. J. Dermatol.* 19:461-468, 1980.
98. ROSS, M. D. & GELFAND, M. - Deep Fungal Infections In Rhodesia - A 10-year Survey of Histological Material. *The Central Afri. J. Med.* 24(10):208-212, 1978.
99. RÜDOLF, M. - Uber die Brasilianische "Figueira". *Arch. Achiffs Tropen-Hyg.* 18:498, 1914.

100. SAN-BLAS, G. - The Cell Wall of Fungal Human Pathogens: Its Possible Role in Host-parasite Relationships. *Mycopathologia* 79:159-184, 1982.
101. SILBER, J., GOBERT, M. E. & GREEN, K. M. - Treatment of Chromomycosis with Ketoconazole and 5-Fluorocytosine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 8:236-238, 1983.
102. SILVA, C. L. & EKIZLERIAN, S. M. - Granulomatous Reactions Induced By Lipids Extracted from *Fonsecaea Pedrosoi*, *Fonsecaea Compactum*, *Cladosporium Carrionii* and *Phialophora Vermucosum*. *J. Gen. Microbiol.* 131:187-194, 1985.
103. SILVA, C. L. & FAZIOLI, R. A. - Role of the Fungal Cell Wall in the Granulomatous Response of Mice to the Agents of Chromomycosis. *J. Med. Microbiol* 20:299-305, 1985.
104. SILVA, D. - 5-Fluorocytosine no Tratamento da Cromoblastomicose. *An. Bras. Dermatol.* 47(2):151-158, 1972.
105. SILVA, D. B. - Micose de Lane e Pedroso (Cromomicose ou Cromoblastomicose) - Aspecto Atual do Tema. *Tese. Faculdade de Medicina do Pará - Belém*, 1939.
106. SILVA, I. M. - Dermatopatologia. Livraria Atheneu, Rio de Janeiro, p127-128, 1983.
107. SILVA, M. - Growth characteristics of the Fungi of Chromoblastomycosis. *Am. NY Acad. Sci.* 89:17-29, 1960.
108. SILVA, N. N. - Cromoblastomicose no Rio Grande do Sul: Aspecto Clínico, Micológico e Experimental. *An. Bras. Derm. Sif.* 24(2):113-143, 1949.
109. SMITH, J. W. - Synergism of Amphotericin B with Other Antimicrobial Agents. *An. Int. Med.* 78(3):450, 1973.
110. SOLANO, A., HIDALGO, H. & CASTRO, C. - Cromomycosis. Tratamiento con la Asociacion Thiabendazole y 5- Fluorocitosina, Seis Anos de Seguimiento. *Med. Cut. I.L.A.* 11:413, 1983.
111. SZANISLO, P. J., COOPER, B. H., VOGES, H. S. - Chemical Composition of the Hyphal Walls of Three Chromomycosis Agents. *Sabouraudia* 10: 94-102, 1972.
112. SZANISLO, P. J., HSIEH, P. H. & MARLOWE, J. D. - Induction and Ultrastructure of the Multicellular (sclerotic) Morphology in *Phialophora Dermatitidis*. *Mycologia* 68:117-130, 1976.
113. TAGAMI, H., OHI, M., AOSHIMA, T., MORIGUCHI, M., SUZUKI, N. & YAMADA, M. - Topical Heat Therapy for Cutaneous Chromomycosis. *Arch Dermatol.* 115:740-741, 1979.
114. TAKASE, T., BABA, T., UYENO, K. - ,Chromomycosis. A Case with a Widespread Rash, Lymph Node Metastasis and Multiple Subcutaneous Nodules. *Mycoses* 31(7):343-352, 1988.

115. TIBIRIÇÁ, P. Q. T. - Anatomia Patológica da Dermatite Verrucosa Cromomycótica - *Tese*. Universidade de São Paulo - São Paulo, 1939.
116. TSCHERNJASWSKI, J. - Chromoblastomycosis. *Arch. F. Dermat. Syphil.* 157:196-206, 1929.
117. TSUNETO, L. T., ARCE-GOMEZ, B., PETZL-ERLER, M. L. & QUEIROZ-TELLES, F. - Hla - a 29 and Genetic Susceptibility to Chromoblastomycosis. *J. Med. Vet. Mycology* 27:181-185, 1989.
118. TUFFANELLI, L. & MILBURN, P. B. - Treatment of Chromoblastomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 23(4):728-732, 1990.
119. UITTO, J., SANTA CRUZ, D. J., EISEN, A. Z. & KOBAYASHI, G. S. - Chromomycosis Successful Treatment with 5-fluorocytosine. *J. Cutan. Pathol.* 6:77-84, 1979.
120. URIBE, F., LEON, W. & VELASQUEZ, J. P. - Modificaciones Tisulares a Nivel de La Piel en Algunas Micosis. *Acta Medica Colombiana* 7(4):171-179, 1982.
121. Uribe, F., Zuluaga, A.I., Leon, W. & Restrepo A. - Histopatology of Chromoblastomycosis. *Mycopathologia* 105:1-6, 1989.
122. VAN CAUTEREN, H., HEYKANTS, J., COSTER, R. & CAUWENBERGH, G. - Itraconazole: Pharmacologic Studies in Animals and Humans. *Rev. Inf. Diseases* 9 (sup 1):S43-S46, 1987.
123. VANDEVELDE, A. G., MAUCERI, A. A. & JOHNSON III, J. E. - 5-Fluorocytosine in the Treatment of Mycotic Infections. *Ann. Int. Med.* 77(1):43-51, 1972.
124. VELASQUEZ, J., RESTREPO, A. & CALLE, G. - Cromomicoses - Experiencia de Doce Años. *Acta Médica Colombiana* 1(3):165-171, 1976.
125. VELEZ A., H., BORRERO R., J., RESTREPO M., J. & ROJAS M., W. - Cromoblastomycosis. In: Fundamentos da Medicina, 3 ed., Corporacion para Investigaciones Biologicas, Medellin, Colombia, p120-124, 1984.
126. VOLLUM, D. I., Chromomycosis: A Review. *Brit. J. Dermatol.* 96:454-458, 1977.
127. WACKYM, P. A., GRAY, G. F., RICHIE, R. E. & GREGG, C. R. - Cutaneous chromomycosis in Renal Transplant Recipients - Successful Management in Two Cases. *Arch. Int. Med* 145:1036-1037, 1985.
128. WALTER, P., GARIN, Y. & LENOBLE, D. R. - Chromoblastomycosis - A morphological Investigation of the Host Parasite Interaction. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 397:203-214, 1982.
129. WARNOCK, D. W. - Antifungal Drugs. Current opinion in Infectious diseases 2:362-366, 1989.

130. WHITING, D. A. - Treatment of Chromoblastomycosis with High Local Concentrations of Amphotericin B. *Brit. J. Dermatol.* 79:345-351, 1967.
131. WOO, T. Y. & RASMUSSEN, J. E. - Disorder of Transepidermal elimination. *Int. J. Dermatol.* 24:267-279, 1985.
132. WOOD, C. & RUSSEL-BELL, B. - Characterization of Pigmented Fungi by Melanin Staining. *Am. J. Dermat.* 5(1):77-81, 1983.
133. ZAIAS, N. & REBELL, G. - A Simple and Accurate Diagnostic Method in Chromoblastomycosis. *Arch. Dermatol* 108:545-546, 1973.
134. ZAIAS, N. - Chromoblastomycosis - A Superficial Minimycetoma. Proceed. IV Internat. Conf. Myc., PAHO, Washington, p17-18, 1978.
135. ZAIAS, N. - Chromomycosis. *J. Cut. Path.* 5:155-164, 1978.

ANEXOS

- . Modelo de Protocolo
- . Termo de Consentimento Pós-informado
- . Resumo dos Casos

CROMOBLASTOMICOSE - ITRACONAZOL

PROTOCOLO Nº _____

DADOS DO PACIENTE:

Nome _____ RG _____

End. _____

_____ Fone recados _____

Sexo _____ Raça _____ Idade _____ (____/____/____) Natural _____

Profissão _____ Localização das lesões _____ (_____)

Descrição das lesões _____

Manifestação Clínica _____

Tempo de doença _____ Trauma Prévio _____

Critério de Severidade _____ Tratamentos Anteriores (droga, dose,

tempo de tratamento, eficácia) _____

Diagnóstico HC - data ____/____/____ Micológico Direto _____

Cultura _____ Histológico (Lâmina Nº) _____

Exame Clínico Geral _____

Peso: _____ Altura: _____ PA _____ Doenças associadas: _____

Medicações em uso: _____

Obs.: _____

DADOS DO TRATAMENTO: ESQUEMA _____

Data Início: ____/____/____ Data Suspensão ____/____/____

Número de dias de tratamento: _____ Dose total: _____

Obs.: _____

Nome do Paciente: _____ RG _____

SINAIS E SINTOMAS (EVOLUÇÃO)

[illegible]

0 = Nenhum 1 = Discreto 2 = Moderado 3 = Severo

Efeitos Colaterais: _____

Obs.:

.....

Nome do Paciente: _____ RG _____

CONTROLE CLINICO

Dose	Data	
		R0
		R1
		R2
		R4
		R5
		R6
		R7
		R8
		R9
		R10
		R11
		R12

Nome do Paciente: _____ RG _____

CONTROLE LABORATORIAL HEMATOLOGICO

Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Hemáceas							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Eosinófilos							
Basófilos							
Monócitos							
VHS							

Obs.: _____

CONTROLE LABORATORIAL BIOQUIMICO

Data							
Uréia							
Cratinina							
Sódio							
Potássio							
Glicemia							
Bil. Totais							
Bil. direta							
α GT							
SGOT							
SGPT							
FA							
TAP							
Proteinas Totais							
Albumina							

Obs.: _____

Nome do Paciente: _____ RG _____

MEDICINA NUCLEAR

Data								
Cortisol Basal								
Cortisol 30								
Cortisol 60								
Progesterona								
Testosterona								

```
Obs. #
```

CONCETRAÇÃO PLASMÁTICA DE ITRACONAZOL

Data								
Resultados								

Obs.:

TESTE DE SENSIBILIDADE IN VITRO

Data da Amostra								
Valores								

Obs. :

EXAMES ULTRAESTRUTURAIS

[illegible]

Nome do Paciente: _____ RG _____

CONTROLE HISTOLOGICO-MICOLOGICO

[illegible]

Nome do Paciente: _____ RG: _____

DADOS DA BIÓPSIA

Data ____/____/____ Lâmina Nº _____ Coloração: _____

Local da Biópsia: _____ Mes de Acompanhamento: _____

Lesão: _____ Tratamento: _____

AVALIAÇÃO DA EPIDERME

Hiperplasia		Retificação/Atrofia
Pseudoepiteliomatosa	Simples	

Obs.: _____

AVALIAÇÃO DO TIPO DE INFILTRADO INFLAMATORIO

Linfohistio- plasmocitário	Monomor- fonuclear	Polimor- fonuclear	Granulomas	Microabscessos

Obs.: _____

AVALIAÇÃO DA FIBROSE

Hipoderme	Hipoderme Derme Reticular	Hipoderme Derme Reticular Derme Papilar

Obs.: _____

LOCALIZAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DO FUNGO

Epiderme		Derme		Hipoderme	
HE	FM	HE	FM	HE	FM

Obs.: _____

Diagnóstico e Comentários: _____

PROTOCOLO CROMOBLASTOMICOSE - ITRACONAZOL
Hospital de Clínicas - UFPR

TERMO DE CONSENTIMENTO POS-INFORMADO

Eu, _____, abaixo assinado, estou sendo informado pela equipe médica que me assiste, que o tratamento que me foi oferecido gratuitamente, é com uma droga em fase de pesquisa clínica, chamada Itraconazol, já aprovada em outros países.

Este medicamento é um antifúngico novo, com ação sobre a minha doença, e conforme dados da literatura médica, outros casos semelhantes ao meu experimentaram melhora e até mesmo cura.

Fui informado que o Itraconazol pode causar efeitos adversos, sendo considerados como principais: enjôos, cólicas, desconforto gastrointestinal e dor de cabeça. O medicamento não pode ser usado por gestantes ou durante a lactação.

Fui esclarecido que o tratamento é prolongado, e que deverei retornar para controles periódicos. Deverei ser submetido a exames de sangue para avaliações hematológicas, bioquímicas e hormonais, a BIOPSIAS DE PELE, e exames rotineiros para o acompanhamento da minha enfermidade e avaliação da resposta ao medicamento.

Foi me explicada a natureza, objetivos, benefícios e possíveis desconfortos resultantes destes exames. Os médicos colocam-se a minha disposição para qualquer informação, garantem o meu direito de recusa ou desistência quando eu assim o desejar.

Sendo claras e satisfatórias as orientações que recebi, aceito voluntariamente este tratamento e autorizo a realização dos exames e a divulgação dos resultados obtidos.

Curitiba, ____/____/____ Ambulatório _____

(assinatura do paciente ou responsável legal)

(assinatura do médico responsável pelo protocolo) CRM _____

(assinatura do médico auxiliar) CRM _____

CASO 1

Paciente masculino, 61 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....20 anos
 Tratamento prévio.....Crioterapia
 Doenças associadas.....Linfedema
 Distribuição das lesões..... MIE (pé e perna)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico..... Fonsecaea pedrosoi
 Início Itraconazol..... 10/03/88
 Número de biopsias realizadas.....10
 Duração do acompanhamento.....34 meses
 Avaliação em dezembro de 1990..... melhora
 Obs- Veio ao HC-UFPR para amputação de MIE

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna esquerda.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido de superfície verrucosa acinzentada. Aos cortes, o tecido é fasciculado, firme e elástico.

Microscopia: pele com hiperkeratose, acantose irregular, papilomatose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Na derme, células gigantes do tipo Langhans e do tipo corpo estranho, infiltrado inflamatório monomorfonuclear, microabscessos e eosinófilos. Nas células gigantes, elementos esféricos, acastanhados, isolados e agrupados, com parede espessa e, por vezes, septação. Discreta fibrose.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/7	2/9	CBM	+	+
1	LA	PE	E3	D3	F1	0/3	1/6	CBM	+	-
2	LA	PE	E3	D2	F1	1/0	0/1	CBM	-	-
5	LA	PE	E2	D2	F2	0/0	0/0	ICG	-	-
8	LA	PERNA	E2	D2	F2	0/4	0/6	CBM	-	-
12	LA	PERNA	E2	D2	F2	0/8	0/8	CBM	+	+
17	LC	PERNA	E2	D1	F2	0/0	0/0	IC	-	-
24	LA	PERNA	E2	D2	F3	0/0	0/0	ICG	+	+
26	LA	PE	E3	D3	F2	1/5	0/9	CBM	+	+
30	LA	PERNA	E3	D2	F2	1/7	0/10	CBM	+	+

Caso 2

Paciente masc., 56 anos, branco, vigilante, ex-lavrador
 Tempo de evolução da doença.....26 anos
 Tratamentos prévios.....Anfotericina, 5-fluorocitocina
 Doenças associadas.....Úlcera Péptica
 Distribuição das lesões.....MIE (perna)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....31/05/88
 Número de biopsias realizadas.....11
 Tempo de acompanhamento.....31 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Cura clínica

REVISÃO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna esquerda.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido branco, rugoso.

Microscopia: epiderme com hiperkeratose, acantose irregular acentuada e hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Derme com intenso infiltrado inflamatório linfo-histio-plasmocitário difuso, formando granulomas com células gigantes multinucleadas tipo corpo estranho e Langhans, de permeio há elementos esféricos com duplo contorno, acastanhados e refringentes, com e sem septo, também presentes em epiderme. Exibe ainda acentuada neoproliferação capilar e discreta fibrose.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERMIS	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	2/3	1/2	CBM	+	+
6	LA	PERNA	E3	D3	F1	1/5	5/4	CBM	+	+
9	LA	PERNA	E2	D2	F2	0/2	0/4	CBM	+	+
13	LA	PERNA	E2	D2	F2	1/3	2/2	CBM	-	+
18	LA	PERNA	E2	D2	F3	1/11	6/12	CBM	-	+
22	LA	PERNA	E2	D2	F3	0/3	0/3	CBM	+	+
23	LC	PERNA	E2	D2	F2	0/3	0/3	CBM	+	-
24	LC	PERNA	E2	D1	F3	0/0	0/0	IC	-	+
25	LC	PERNA	E2	D1	F3	0/0	0/0	IC	+	+
27	LC	PERNA	E1	D1	F3	0/0	0/0	ICG-FD	-	-
30	LC	PERNA	E1	D1	F3	0/0	0/0	IC-FD	-	-

Caso 3

Paciente feminina, 54 anos, parda, lavradora.
 Tempo de evolução da doença.....18 anos
 Tratamento prévio.....Anfotericina
 Doenças associadas.....Obesidade
 Distribuição das lesões.....MIE (perna e pé)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....07/06/88
 Número de biopsias realizadas.....09
 Tempo de acompanhamento.....31 meses
 Avaliação em dez/90.....Cura clínica e biológica

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de pé esquerdo.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido pardo, rugoso.

Microscopia: pele com hiperparaceratose, acantose irregular, papilomatose, observando-se invaginações epiteliais em meio à derme constituindo pseudocistos córneos. Há focos de espongiose, degeneração reticular e exocitose neutrofílica acentuada, em meio a camada espinhosa. Na derme, infiltrado inflamatório acentuado, predominantemente monomorfonuclear, com arranjos em granulomas, constituídos por histiócitos epitelióides e células gigantes multinucleadas tipo Langhans. Em meio ao infiltrado inflamatório dérmico e em epiderme há elementos esféricos com cápsula acastanhada, refringente, com ou sem septação, isolados ou agrupados. Fibrose predominantemente em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO D C
						HE	FM		
0	LA	PÉ	E3	D3	F1	1/3	1/8	CBM	+ +
4	LA	PERNA	E3	D3	F1	1/2	2/4	CBM	+ +
7	LA	PERNA	E2	D3	F1	0/3	0/3	CBM	+ +
12	LA	PERNA	E2	D3	F2	1/9	1/9	CBM	+ +
17	LA	PERNA	E1	D2	F2	0/0	0/0	IC	- -
21	LA	PERNA	E2	D3	F2	0/3	0/4	CBM	- -
23	LA	PERNA	E2	D3	F2	0/10	0/13	CBM	+ +
27	LC	PERNA	E1	D1	F3	0/0	0/0	FD	- -
30	LC	PERNA	E1	D1	F3	0/0	0/0	FD	- -

Caso 4

Paciente masculino, 58 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....21 anos
 Tratamento prévio.....Iodo
 Doenças associadas.....Linfedema
 Distribuição das lesões.....MID (perna e pé)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....09/06/88
 Número de biopsias realizadas.....07
 Tempo de acompanhamento.....31 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Melhora

REVISÃO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna direita.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido de superfície verrucosa e acastanhada, firme e elástico.

Microscopia: pele com hiperqueratose, acantose irregular, hiperplasia pseudoepiteliomatosa e papilomatose. Na derme, focos de infiltrado inflamatório monomorfonuclear e granulomas compostos por células epitelióides e células gigantes tipo Langhans; nestas regiões, e em epiderme, há elementos esféricos, com cápsula espessa, acastanhados e septados. Fibrose predominantemente em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESÕES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	(extravio)		CBM	+	+
6	LA	PERNA	E3	D2	F1	1/6	2/7	CBM	+	+
9	LA	Pé	E3	D2	F1	0/7	0/9	CBM	+	+
12	LA	Pé	E3	D2	F1	1/11	2/20	CBM	+	+
19	LA	PERNA	E2	D1	F1	0/14	0/9	CBM	+	+
23	LA	Pé	E2	D1	F2	0/25	2/28	CBM	+	+
27	LA	PERNA	E2	D2	F2	0/26	0/26	CBM	+	+

Obs: extravio de bloco de parafina

Caso 5

Paciente masculino, 50 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....22 anos
 Tratamento prévio.....5 fluorocitocina
 Doenças associadas.....Hanseníase Virchoviana
 (em trat. há 5 anos, atualmente controlada com sulfona)
 Distribuição das lesões.....MMII (coxas, pernas, pés)
 Manifestação clínica.....PLACA
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....10/08/88
 Número de biopsias realizadas.....07
 Tempo de acompanhamento.....29 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Melhora

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna esquerda.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido de superfície acastanhada.

Microscopia: epiderme com hiperparaceratose, microabscessos na camada córnea, e hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Na derme, infiltrado inflamatório predominantemente monomorfonuclear com arranjo em granuloma, com alguns eosinófilos. Presença de múltiplos elementos esféricos acastanhados e refringentes, septados ou não, predominantemente livres, isolados, também visualizados em epiderme. Em hipoderme, nota-se fibrose. Pesquisa de BAAR negativa à coloração de Ziehl-Neelsen.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	PERNA E	E3	D3	F1	7/48	9/48	CBM	+	+
3	LA	PERNA E	E2	D3	F1	2/24	3/24	CBM	+	+
5	LA	PERNA D	E2	D2	F2	0/16	0/15	CBM	+	+
10	LA	COXA D	E2	D2	F2	0/4	0/4	CBM	+	+
16	LA	PE D	E2	D2	F3	1/9	3/7	CBM	+	+
20	LA	PERNA E	E1	D1	F3	0/7	0/5	CBM	+	+
28	LA	PERNA E	E1	D1	F3	0/0	0/0	IC-FD	-	-

CASO 6

Paciente masculino, 57 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....22 anos
 Tratamento prévio.....Tiabendazol
 Doenças associadas.....Linfedema, DPOC
 Distribuição das lesões.....MID (perna e pé)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....15/12/88
 Número de biopsias realizadas.....05
 Tempo de acompanhamento.....24 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Melhora

REVISÃO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna direita.

Macroscopia: segmento irregular de tecido branco acinzentado rugoso.

Microscopia: epiderme com hiperparaceratose, acantose irregular, papilomatose acentuada e hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Derme com histiócitos epitelióides, células gigantes multinucleadas e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário com eosinófilos, exsudato neutrofílico e eosinofílico formando microabscessos. Observa-se elementos esféricos, acastanhados, com cápsula refrigente, isolados ou agrupados, dentro de microabscessos, em meio a queratina e em folículos pilosos. Fibrose predominantemente em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO D C
						HE	FM		
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/2	0/2	CBM	+ +
3	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/5	0/7	CBM	+ +
6	LA	PÉ	E3	D3	F1	2/6	1/8	CBM	+ +
12	LA	PERNA	E2	D2	F1	0/4	0/4	CBM	+ +
17	LA	PÉ	E2	D2	F1	0/5	0/5	CBM	+ +

CASO 7

Paciente masculino, 61 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....22 anos
 Tratamentos prévios.....Anfotericina, 5 fluorocitocina
 Doenças associadas.....Linfedema
 Distribuição das lesões.....MID (perna e pé)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....22/12/88
 Número de biopsias realizadas.....06
 Tempo de acompanhamento.....24 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Melhora

REVISÃO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biópsia de lesão de pele de perna direita.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido com superfície irregular.

Microscopia: epiderme com acantose, alongamento dos cones epiteliais e papilomatose, paraceratose, disceratose com formação de pérolas córneas, porém com preservação da polaridade e estrutura celular. Na derme, infiltrado inflamatório crônico rico em plasmócitos, presença de histiócitos e células tipo Langhans, e vasos com endolélvio tumefeito. Há focos de exsudato neutrofílico na derme e epiderme, dentro e fora desses focos são encontrados elementos esféricos, acastanhados e refrigentes com cápsula de duplo contorno, isolados e agrupados, com e sem septo. Fibrose em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESÕES	LOCAL DA BIÓPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/2	0/2	CBM	+	+
12	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/13	1/16	CBM	+	+
17	LA	PÉ	E3	D3	F1	1/17	2/20	CBM	+	+
19	LA	PÉ	E3	D2	F1	0/12	1/18	CBM	+	+
20	LA	PERNA	E2	D2	F2	0/11	0/11	CBM	+	+
21	LA	PERNA	E2	D2	F2	1/10	4/18	CBM	+	+

CASO 8

Paciente masculino, 66 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....22 anos
 Tratamentos prévios.....Não
 Doenças associadas.....Não
 Distribuição das lesões.....MID (perna)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....31/05/88
 Número de biopsias realizadas.....06
 Tempo de acompanhamento.....24 meses
 Avaliação em dez/90.....Cura clínica e biológica

REVISÃO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de perna direita

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido acinzentado e granuloso.

Microscopia: epiderme acantótica às custas de alongamento e alargamento dos cones epiteliais, hiperqueratose. Na derme, infiltrado inflamatório difuso monomorfonuclear, linfoplasmocitário com células gigantes do tipo Langhans, microabscessos, e elementos esféricos acastanhados, com dupla refringente cápsula, isolados e agrupados, dentro de granulomas. Fibrose predominante em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS:

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO D C
						HR	FM		
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/4	0/3	CBM	+ +
2	LA	PERNA	E2	D2	F1	0/1	0/1	CBM	+ +
5	LA	PERNA	E2	D1	F2	0/0	0/0	IC	- -
8	LC	PERNA	E1	D1	F2	0/0	0/0	IC	- -
16	LC	PERNA	E2	D1	F2	0/0	0/0	IC	- -
21	LC	PERNA	E2	D1	F2	0/0	0/0	IC	- -

CASO 9

Paciente masculino, 75 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....28 anos
 Tratamento prévio..... 5 fluorocitocina
 Doenças associadas.....Epilepsia, Linfedema
 Distribuição das lesões.....MID (perna e pé)
 Manifestação clínica.....Tumoral
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....04/01/89
 Número de biopsias realizadas.....07
 Tempo de acompanhamento.....24 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Melhora
 Obs: Veio ao HC - UFPR para amputação de MID

REVISÃO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna direita.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido com superfície acastanhada.

Microscopia: epiderme com hiperqueratose, acantose irregular, papilomatose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa e focos de exocitose de neutrófilos. Derme com denso infiltrado inflamatório linfoplasmohistiocitário, granulomas com células epitelióides, microabscessos, e elementos esféricos com parede de coloração castanha-escura, refrigente, septados ou não, isolados ou agrupados. Fibrose afetando predominantemente hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS:

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HR	FM		D	C
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/2	0/1	CBM	+	+
2	LA	PÉ	E3	D2	F1	0/2	0/1	CBM	-	-(*)
4	LA	PERNA	E2	D2	F1	0/1	0/2	CBM	-	+
9	LA	PERNA	E2	D2	F1	0/1	0/3	CBM	-	-
12	LA	PERNA	E2	D2	F2	0/1	0/1	CBM	+	+
17	LA	PERNA	E2	D2	F2	0/1	0/1	CBM	-	+
23	LA	PERNA	E2	D2	F2	0/1	0/1	CBM	+	+

(*) cultura contaminada no mês 2

CASO 10

Paciente masculino, 65 anos, branco, lavrador
 Tempo de evolução da doença.....28 anos
 Tratamento prévio.....Anfotericina
 Doenças associadas.....Linfedema
 Distribuição das lesões.....MID (perna)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....04/01/89
 Número de biopsias realizadas.....07
 Tempo de acompanhamento.....24 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Melhora

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna direita.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido com superfície granulosa.

Microscopia: epiderme com hiperparaceratose, acantose irregular e hiperplasia. Na derme, numerosos microabscessos contendo neutrófilos, infiltrado inflamatório monomorfonuclear linfoplasmocitário, histiócitos epitelióides, e células gigantes tipo Langhans. Elementos esféricos acastanhados com cápsula refrigente, livres ou dentro dos microabscessos ou células gigantes. Fibrose predominantemente em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/10	0/10	CBM	+	+
4	LA	PÉ	E3	D3	F1	0/0	0/0	ICG	-	-
10	LC	PÉ	E2	D1	F1	0/0	0/0	ICG	-	-
12	LC	PERNA	E1	D1	F2	0/0	0/0	IC-FD	-	-
19	LC	PÉ	E2	D2	F2	0/7	2/8	CBM	+	+
20	LC	PÉ	E2	D1	F2	2/3	4/5	CBM	+	+
22	LC	PERNA	E1	D1	F3	0/0	0/0	FD	-	-

CASO 11

Paciente masculino, 72 anos, branco, lavrador
 Tempo de evolução da doença.....06 anos
 Tratamento prévio.....Iodo
 Doenças associadas.....HAS, ICC
 Distribuição das lesões.....MIE (perna e pé)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....20/01/89
 Número de biopsias realizadas.....04
 Tempo de acompanhamento.....24 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Melhora

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna esquerda.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido irregular e friável.

Microscopia: epiderme apresentando hiperkeratose, cones proeminentes e hiperplasia simples. Na derme, processo granulomatoso constituído por grupamentos de histiócitos epitelioides e células gigantes, circundadas por infiltrado linfoplasmocitário. Presença de elementos esféricos, acastanhados, com cápsula de duplo contorno e refrigente, apresentando septação, e organelas em seu interior. Fibrose predominantemente em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS:

PERIODO (meses)	LESORES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	PERNA	E2	D1	F1	0/1	0/2	CBM	+	+
4	LA	PERNA	E1	D1	F1	0/1	0/1	CBM	+	-
9	LC	PÉ	E2	D1	F2	0/2	0/2	CBM	-	-
15	LC	PÉ	E2	D2	F2	0/4	3/5	CBM	+	+

CASO 12

Paciente feminina, 33 anos, branca, lavradora.
 Tempo de evolução da doença.....06 anos
 Tratamentos prévios.....Anfotericina, 5 fluorocitocina
 Doenças associadas.....Linfedema
 Distribuição das lesões.....MIE (perna e pé)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....20/01/89
 Número de biopsias realizadas.....08
 Tempo de acompanhamento.....24 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Melhora

REVISÃO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna esquerda.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido acastanhado e rugoso.

Microscopia: epiderme com hiperkeratose, acantose irregular, papilomatose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, microabscessos e focos de exocitose de neutrófilos. Na derme, nota-se granulomas compostos por células gigantes do tipo corpo estranho e do tipo Langhans e elementos esféricos castanhos escuros, refringentes, septados ou não. Fibrose predominantemente em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERMIS	DERME	FIBROSE	FUNGOS HE FM		HISTOLOGICO	MICOLOGICO D C
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/1	0/1	CBM	+ +
3	LA	PERNA	E3	D2	F1	0/1	0/1	CBM	+ +
10	LA	PERNA	E3	D3	F1	1/9	2/16	CBM	+ +
12	LC	PÉ	E2	D3	F2	0/8	0/8	CBM	+ +
14	LC	PÉ	E2	D3	F2	0/12	2/7	CBM	+ +
16	LC	PÉ	E2	D2	F2	0/5	0/4	CBM	+ +
18	LA	PÉ	E2	D2	F2	1/6	0/5	CBM	+ +
20	LA	PÉ	E2	D2	F2	0/8	1/10	CBM	+ +

CASO 13

Paciente masculino, 47 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....06 anos
 Tratamento prévio.....Anfotericina
 Doenças associadas.....Não
 Distribuição das lesões.....MID (perna e pé)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....15/02/89
 Número de biopsias realizadas.....10
 Tempo de acompanhamento.....22 meses
 Avaliação em dez/90.....Cura clínica e biológica

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna direita

Microscopia: segmento cuneiforme de tecido granuloso, firme.

Macroscopia: epiderme com hiperqueratose acentuada, acantose irregular, papilomatose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, e microabscessos. Na derme, processo granulomatoso com histiócitos epitelióides, células gigantes, infiltrado linfoplasmocitário acentuado e microabscessos. São evidenciados livres e no interior dos microabscessos e granulomas dérmicos, elementos esféricos, acastanhados, com cápsula refrigente, septados ou não, isolados e agrupados. Em hipoderme, fibrose discreta.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICOS	
						HE	FM		D	C
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/4	0/4	CBM	-	-
2	LA	PERNA	E2	D2	F1	0/0	0/0	ICG	+	-
4	LA	PERNA	E2	D1	F1	0/0	0/0	IC	-	-
7	LA	PERNA	E2	D2	F1	0/0	0/0	IC	-	-(*)
13	LA	Pé	E2	D2	F1	2/1	0/4	CBM	-	+
14	LC	Pé	E3	D2	F2	0/1	0/2	CBM	+	+
15	LC	PERNA	E2	D2	F1	0/1	0/2	CBM	-	+
16	LC	PERNA	E2	D1	F2	0/0	0/0	IC	-	-
18	LC	PERNA	E2	D1	F2	0/0	0/0	FD	-	-
20	LC	PERNA	E2	D1	F2	0/0	0/0	FD	-	-

Obs: cultura contaminada no mês 7 (*)

CASO 14

Paciente masculino, 82 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....19 anos
 Tratamento prévio.....Cirúrgico
 Doenças associadas.....DPOC
 Distribuição das lesões.....MSD (antebraço)
 Manifestação clínica.....PLACA
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....22/02/89
 Número de biopsias realizadas.....05
 Tempo de acompanhamento.....22 meses
 Avaliação em dez/90.....Cura clínica e biológica

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de antebraço direito.

Macroscopia: segmento cuneiforme de tecido granuloso, elástico.

Microscopia: epiderme com hiperparaceratose, acantose irregular e hiperplasia simples. Derme com infiltrado inflamatório linfo-histio-plasmocitário difuso ou formando granulomas, com células gigantes tipo Langhans, eosinófilos e exsudação neutrofílica. Presença de elementos esféricos, acastanhados e refrigentes, isolados e agrupados, dentro em células gigantes ou livres no tecido. Predomínio de fibrose em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LOCAL DA BIOPSIA	LESOES	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	ANTEBRAÇO	LA	E2	D2	F1	0/18	2/19	CBM	+	+
3	ANTEBRAÇO	LA	E2	D2	F1	0/3	0/3	CBM	-	-
5	ANTEBRAÇO	LC	E2	D1	F1	0/0	0/0	IC	-	-
17	ANTEBRAÇO	LA	E3	D1	F2	0/0	0/0	IC	-	-
22	ANTEBRAÇO	LA	E3	D1	F1	0/0	0/0	IC	-	-

CASO 15

Paciente masc., 48 anos, branco, vigilante, ex-lavrador
 Tempo de evolução da doença.....15 anos
 Tratamentos prévios.....Não
 Doenças associadas.....Não
 Distribuição das lesões.....MIE (perna)
 Manifestação clínica.....PLACA
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....15/08/89
 Número de biopsias realizadas.....04
 Tempo de acompanhamento.....16 meses
 Avaliação em dez/90.....Cura clínica e biológica

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de perna esquerda.

Macroscopia: segmento triangular de tecido granuloso, acinzentado.

Microscopia: pele revestida por epitélio com acantose irregular e hiperqueratose, apresentando papilomatose e hiperplasia. Na derme processo inflamatório com histiócitos epitelióides, células gigantes do tipo Langhans e corpo estranho e denso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. Microabscessos em derme e intraepidérmicos. No interior de células gigantes são identificados elementos esféricos, agrupados, castanhos escuros, de cápsula refrigente, com e sem septação. Nota-se fibrose em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	PERNA	E3	D3	F1	0/4	4/4	CBM	-	+
4	LA	PERNA	E2	D2	F1	0/0	0/0	IC	-	-
11	LC	PERNA	E1	D1	F2	0/0	0/0	IC	-	-
15	LC	PERNA	E1	D1	F2	0/0	0/0	FD	-	-

CASO 16

Paciente masculino, 50 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....10 anos
 Tratamentos prévios.....Não
 Doenças associadas.....Não
 Distribuição das lesões.....MSE (mão)
 Manifestação clínica.....TUMORAL
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....15/08/89
 Número de biopsias realizadas.....06
 Tempo de acompanhamento.....16 meses
 Avaliação em dez/90.....Cura clínica e biológica

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de mão esquerda

Macroscopia: segmento em cunha de tecido acinzentado.

Microscopia: epiderme com hiperparaceratose e hiperplasia do có-
 rion superficial. A derme apresenta infiltrado inflamató-
 rio linfohistioplasmocitário formando granulomas, células
 gigantes multinucleadas tipo Langhans, e elementos esfé-
 ricos acastanhados, com cápsula refrigente, com e sem sep-
 tação. Fibrose predominantemente em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	MÃO	E2	D2	F1	0/1	0/2	CBM	-	+
4	LC	MÃO	E2	D1	F1	0/0	0/0	IC	-	-
9	LC	MÃO	E2	D2	F1	1/1	3/1	CBM	+	+
10	LC	MÃO	E2	D2	F1	0/1	0/1	CBM	-	+
15	LC	MÃO	E2	D2	F2	0/0	0/0	FD	-	-
16	LC	MÃO	E1	D1	F2	0/0	0/0	FD	-	-

CASO 17

Paciente feminina, 38 anos, branca, lavradora.
 Tempo de evolução da doença.....20 anos
 Tratamentos prévios.....Não
 Doenças associadas.....Não
 Distribuição das lesões.....MSD (mão e antebraço)
 Manifestação clínica.....PLACA
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....12/09/89
 Número de biopsias realizadas.....07
 Tempo de acompanhamento.....15 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Melhora

REVISÃO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de mão direita

Macroscopia: segmento elíptico de tecido granuloso, firme.

Microscopia: epiderme com hiperkeratose, focos de parakeratose, acantose irregular e hiperplasia simples. Na derme, infiltrado linfo-plasmocitário, focos de exsudação neutrofílica com eosinófilos e granulomas com histiócitos epitelíoides e gigantes dos tipos corpo estranho e Langhans. Em meio ao processo, elementos esféricos, acastanhados e refringentes, com e sem septação, isolados ou em agrupamentos. Nota-se predomínio de fibrose em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LOCAL DA BIOPSIA	LESOES	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HR	FM		D	C
0	MÃO	LA	E2	D2	F1	0/1	0/1	CBM	+	-
2	MÃO	LA	E2	D2	F2	0/0	0/0	ICG	-	-
3	MÃO	LC	E2	D2	F1	0/1	0/1	CBM	-	+
8	MÃO	LA	E2	D2	F1	0/3	0/3	CBM	+	+
10	MÃO	LA	E2	D2	F1	0/6	3/8	CBM	+	+
11	MÃO	LA	E2	D2	F1	3/3	2/5	CBM	+	+
13	MÃO	LA	E2	D2	F1	1/3	1/3	CBM	-	+

CASO 18

Paciente masculino, 42 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....15 anos
 Tratamentos prévios.....Não
 Doenças associadas.....Não
 Distribuição das lesões.....MIE (pé)
 Manifestação clínica.....PLACA
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....15/09/89
 Número de biopsias realizadas.....07
 Tempo de acompanhamento.....15 meses
 Avaliação em dez/90.....Cura clínica e biológica

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de pé esquerdo.

Macroscopia: segmento elíptico de tecido acinzentado, firme.

Microscopia: epiderme com hiperparaceratose, acantose irregular, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, exocitose por monomorfo-nucleares. Derme com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário formando granulomas, com células gigantes tipo Langhans, elementos esféricos acastanhados, septados ou não, no interior das células gigantes ou livres. Fibrose discreta, predominante em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERMIS	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	Pé	E3	D2	F1	0/14	0/14	CBM	+	-
3	LC	Pé	E3	D2	F1	0/1	0/1	CBM	-	+
4	LC	Pé	E2	D2	F1	0/0	0/0	ICG	-	-
6	LC	Pé	E2	D2	F1	0/0	0/0	ICG	-	+
7	LC	Pé	E1	D1	F2	0/0	0/0	IC	-	-
8	LC	Pé	E2	D1	F2	0/0	0/0	IC	-	-
11	LC	Pé	E1	D1	F2	0/0	0/0	IC	-	-

CASO 19

Paciente masc., 53 anos, branco, vigilante, ex-lavrador
 Tempo de evolução da doença.....04 anos
 Tratamentos prévios.....Não
 Doenças associadas.....Não
 Distribuição das lesões.....MSE (mão)
 Manifestação clínica.....PLACA
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....10/10/89
 Número de biopsias realizadas.....04
 Tempo de acompanhamento.....14 meses
 Avaliação em dez/90.....Cura clínica e biológica

REVISÃO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de mão esquerda.

Macroscopia: segmento triangular de tecido branco rugoso.

Microscopia: epiderme com hiperparaceratose, acantose irregular e hiperplasia. Derme com infiltrado inflamatório linfo-histioplasmocitário formando granulomas e microabscessos, com células gigantes tipo Langhans e de perimeio elementos esféricos, acastanhados, refringentes, isolados ou agrupados, com e sem septação, também observados em epiderme. Fibrose predominantemente em hipoderme.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERME	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	MAO	E2	D3	F1	1/6	3/10	CBM	+	+
2	LC	MAO	E2	D2	F1	0/0	0/0	ICG	-	-
7	LC	MAO	E2	D1	F2	0/0	0/0	IC	-	-
11	LC	MAO	E2	D1	F3	0/0	0/0	PD	-	-

CASO 20

Paciente masculino, 46 anos, branco, lavrador.
 Tempo de evolução da doença.....06 anos
 Tratamentos prévios.....Não
 Doenças associadas.....Não
 Distribuição das lesões.....MID (perna)
 Manifestação clínica.....PLACA
 Diagnóstico.....Cromoblastomicose
 Agente etiológico.....Fonsecaea pedrosoi
 Início do Itraconazol.....14/11/89
 Número de biopsias realizadas.....05
 Tempo de acompanhamento.....13 meses
 Avaliação em dezembro de 1990.....Cura clínica

REVISAO DO EXAME HISTOLOGICO (MES ZERO):

Material: biopsia de lesão de pele de pé direito.

Macroscopia: segmento triangular de tecido acinzentado granuloso.

Microscopia: epiderme com hiperparaceratose, acantose irregular, hiperplasia e microabscessos. Na derme infiltrado inflamatório linfohistioplasmocitário, formando granulomas com células gigantes tipo Langhans e exsudação neutrofílica formando microabscessos. Presença de elementos esféricos com cápsula acastanhada escura e refrigente, isolados ou agrupados, septados ou não, livres em epiderme, dentro de microabscessos, ou dentro de granulomas dérmicos. Em hipoderme, fibrose discreta.

EXAMES HISTOLOGICOS-MICOLOGICOS

PERIODO (meses)	LESOES	LOCAL DA BIOPSIA	EPIDERMIS	DERME	FIBROSE	FUNGOS		HISTOLOGICO	MICOLOGICO	
						HE	FM		D	C
0	LA	Pé	E3	D3	F1	1/7	1/9	CBM	-	+
3	LC	Pé	E3	D3	F1	0/3	1/4	CBM	+	+
5	LC	Pé	E2	D2	F1	0/0	0/0	ICG	-	-
7	LC	Pé	E2	D2	F1	0/0	0/0	ICG	-	+
13	LC	Pé	E2	D1	F2	0/0	0/0	IC	-	-